DERIVADOS DE QUINAZOLIN-4-ONA ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS ASOCIADAS CON BRAF

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se refiere a quinazolinonas 5-sustituidas para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con BRAF, incluidos los tumores asociados con BRAF, incluidos los tumores malignos y benignos asociados con BRAF del SNC y los tumores malignos asociados con BRAF extracraneales.

La proteína BRAF, un miembro de la familia RAF de serina/treonina quinasas, participa en la cascada de la ruta de la quinasa regulada por señal extracelular (ERK, por sus siglas en inglés) Ras-Raf-MEK o la ruta de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK)/ERK que afecta la división y diferenciación celular. Las mutaciones en el gen BRAF pueden conducir a un crecimiento descontrolado y la posterior formación de tumores. Se ha demostrado que BRAF está mutado y/o hiperactivado en cánceres humanos comunes como el melanoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de tiroides, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de ovario y los cánceres metastásicos, y los tumores cerebrales primarios. Aunque ciertos inhibidores de BRAF producen excelentes respuestas extracraneales, un cáncer aún puede desarrollar metástasis cerebrales durante o después de la terapia con inhibidores de BRAF (Oliva I.C.G, y otros, Annals of Oncology, 29: 1509-1520 (2018)). Se estima que el 20% de todos los sujetos con cáncer desarrollarán metástasis cerebrales, y la mayoría de las metástasis cerebrales ocurren en personas con melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y carcinoma de células renales (Achrol AS, y otros, Nature Reviews (2019), 5:5, páginas 1-26). Aunque estos son los tipos más probables de hacerlo, cualquier tipo de cáncer podría extenderse al cerebro. El desarrollo de metástasis cerebrales sigue siendo un contribuyente sustancial a la mortalidad general por cáncer en sujetos con cáncer en estado avanzado porque el pronóstico sigue siendo pobre a pesar de los tratamientos multimodales y los avances en las terapias sistémicas, que incluyen combinaciones de cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y/o terapias dirigidas.

Adicionalmente, BRAF ha sido identificado como un objetivo potencial para el tratamiento de tumores cerebrales primarios. La prevalencia de la mutación BRAF-V600E en tumores cerebrales primarios ha sido reportada por Schindler y otros (Acta

Neuropathol 121(3):397-405, 2011) del análisis de 1,320 tumores del sistema nervioso central (SNC) y de Behling y otros (Diagn Pathol 11(1):55, 1-10, 2016), quienes analizaron 969 tumores del SNC en poblaciones pediátricas y adultas. Estos estudios, en combinación con otros, informan la presencia de mutaciones BRAF-V600E en varios tipos de cáncer, incluidos craneofaringiomas papilares, xantoastrocitomas pleomórficos (PXA), gangliogliomas, astroblastomas y otros. (Behling y otros, Diagn Pathol 11(1):55, 1-10, 2016; Brastianos y otros, Nat Genet 46(2):161-165, 2014; Dougherty y otros, Neuro Oncol 12(7):621-630, 2010; Lehman y otros, Neuro Oncol 19(1):31-42, 2017; Mordechai y otros, Pediatr Hematol Oncol 32(3):207-211, 2015; Myung y otros, Transl Oncol 5(6):430-436, 2012; Schindler y otros, Acta Neuropathol 121(3):397-405, 2011).

La barrera hematoencefálica (BBB) es una barrera metabólica, de transporte y metabólica altamente selectiva que divide el SNC de la sangre. El BBB puede evitar que ciertos medicamentos ingresen al tejido cerebral y es un factor limitante en el suministro de muchos agentes administrados periféricamente al SNC. Muchos medicamentos comúnmente utilizados para tratar el cáncer no pueden cruzar el BBB. Esto significa que los medicamentos no pueden penetrar en el cerebro y, por lo tanto, no pueden matar eficazmente las células cancerosas en el cerebro. Los tratamientos actuales para sujetos con tumores cerebrales incluyen resección quirúrgica, radioterapia y/o quimioterapia con agentes como temozolomida y/o bevacizumab. Sin embargo, el tratamiento de los cánceres cerebrales mediante cirugía no siempre es posible o deseable, por ejemplo, el tumor puede ser inaccesible o el sujeto puede ser incapaz de resistir el trauma de la neurocirugía. Además, se sabe que la radioterapia y el tratamiento con agentes citotóxicos tienen efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, cada vez hay más pruebas de que el uso de temozolomida puede inducir mutaciones y empeorar el pronóstico en una fracción significativa de sujetos (BE Johnson y otros, Science 343:189-193 (2014)), y el etiquetado de bevacizumab tiene advertencias para perforación gastrointestinal, cirugía y complicaciones de curación de heridas, y hemorragia. Los inhibidores de la quinasa son útiles para tratar muchos cánceres periféricos. Sin embargo, debido a sus características estructurales, muchos inhibidores de quinasas como los inhibidores de BRAF (por ejemplo, vemurafenib y dabrafenib) son sustratos de transportadores activos como las glicoproteínas P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Por ejemplo, se ha informado que dabrafenib tiene una relación de salida de MDR1 de 11.4, una relación de salida de BCRP de 21.0 y una relación total

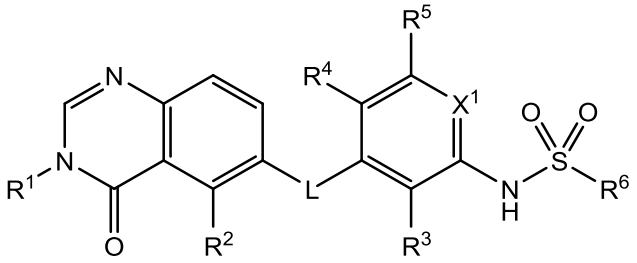
de cerebro a plasma de 0.023; no se informó una relación cerebro-plasma libre (Mittapalli, RK, y otros, J Pharmacol. Exp Ther 344:655-664, marzo de 2013), y se ha informado que vemurafenib tiene una relación de flujo de salida MDR1 de 83, una relación de flujo de salida de BCRP de 495, y una relación total de cerebro a plasma de 0.004; no se informó una relación cerebro-plasma libre (Mittapalli, RK. y otros, J Pharmacol. Exp Ther 342:33-40 (marzo de 2012)).

Dado que tanto la P-gp como la BCRP se expresan en las células endoteliales que recubren los capilares del cerebro sanguíneo, la actividad tanto de la P-gp como de la BCRP en el BBB desempeña un papel fundamental en la prevención de la distribución de la mayoría de los inhibidores de la quinasa al parénquima cerebral. Por lo tanto, los inhibidores de quinasas generalmente no son adecuados para usarse para el tratamiento de tumores o cánceres en el cerebro, que está protegido por el BBB.

Por lo tanto, sigue siendo necesario el tratamiento de tumores con mutaciones BRAF. Además, los tratamientos para los tumores del SNC, incluidos los tumores del SNC con mutaciones BRAF, siguen siendo una necesidad insatisfecha.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Por consiguiente, se provee en la presente un compuesto de la fórmula I:



I

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L, X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Ciertos compuestos de fórmula I (es decir, compuestos de fórmula II y fórmula III como se definen aquí) exhiben penetración del sistema nervioso central (SNC) y pueden ser útiles para tratar tumores del SNC asociados a BRAF.

También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o

polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona en el presente documento un método para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

También se proporciona en el presente documento un método para inhibir la metástasis asociada con un tumor asociado con BRAF en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o un sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

También se proporciona aquí un método para inhibir la actividad de la quinasa BRAF, in vitro o in vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

También se proporciona aquí un método para inhibir la proliferación celular, in vitro o in vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de los mismos como se define en el presente documento.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento para uso en terapia.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento para uso en el tratamiento de tumores.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento para su uso en la inhibición de metástasis asociadas con un tumor asociado a BRAF.

También se proporciona aquí un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la inhibición de la actividad de la quinasa BRAF.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con BRAF (por ejemplo, un tumor asociado a BRAF).

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor asociado con BRAF (por ejemplo, un tumor maligno asociado a BRAF o un tumor benigno asociado a BRAF).

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis asociada con un tumor asociado a BRAF.

También se proporciona en el presente documento un uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la quinasa BRAF.

También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a BRAF .

También se proporciona en el presente documento un método para tratar un tumor asociado con BRAF en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método (a) determinar que el tumor está asociado con una mutación BRAF; y (b) administrar al sujeto

una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

También se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un agente anticancerígeno adicional, en el que el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente anticancerígeno adicional se formulan como composiciones o dosis separadas para uso separado o secuencial para el tratamiento del BRAF -tumor asociado, en el que las cantidades del compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y del agente anticancerígeno adicional son juntas eficaces en el tratamiento del tumor asociado a BRAF. También se proporciona en el presente documento el uso de dicha combinación para su uso en el tratamiento de un tumor asociado con BRAF. También se proporciona en el presente documento un paquete o producto comercial que comprende una combinación tal como una preparación combinada para uso separado o secuencial en el tratamiento de un tumor asociado a BRAF, un sujeto que lo necesita.

También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto con un tumor asociado a BRAF que incluye administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después de la administración de otra terapia contra el cáncer (por ejemplo, cirugía, radioterapia y/u otro medicamento contra el cáncer).

También se proporciona aquí un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo obtenido mediante un proceso de preparación del compuesto como se define en el presente documento.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los métodos y materiales se

describen en el presente documento para su uso en la presente invención; pueden usarse también otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan a la presente por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y figuras, y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra, de acuerdo con una modalidad.

La figura 2 ilustra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra, de acuerdo con una modalidad.

La figura 3 es una superposición de una exploración de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y una exploración de análisis termogravimétrico (TG) de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A.

La figura 4 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra, de acuerdo con una modalidad.

La figura 5 ilustra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra, de acuerdo con una modalidad.

La figura 6 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra, de acuerdo con una modalidad.

La figura 7 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C monoanisol, de acuerdo con una modalidad.

La figura 8 es una superposición de una exploración de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y una exploración de análisis termogravimétrico (TG) de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C monoanisol, según una modalidad.

La figura 9 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano, de acuerdo con una modalidad.

La figura 10 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano, de acuerdo con una modalidad.

La figura 11 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno, de acuerdo con una modalidad.

La figura 12 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E, de acuerdo con una modalidad.

La figura 13 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano, de acuerdo con una modalidad.

La figura 14 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano, de acuerdo con una modalidad.

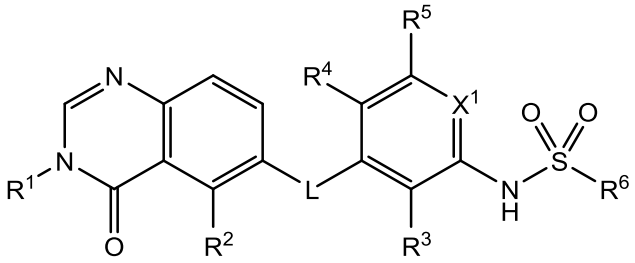
La figura 15 es un gráfico que muestra la bioluminiscencia total, normalizada por ratón, durante los días 1 a 60 de la administración oral del compuesto del ejemplo 82 solo o en combinación con binimetinib en un modelo de tumor intracraneal de ratón A375-luciferasa, en relación con el vehículo.

La figura 16 es un gráfico de Kaplan-Meier para los días 1-60 de administración oral del compuesto del ejemplo 82 solo o en combinación con binimetinib en un modelo de tumor intracraneal de ratón A375-luciferasa, en relación con el vehículo y durante 30 días después de la administración.

La figura 17 ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa, de acuerdo con una modalidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se provee en la presente un compuesto de fórmula I:



I

y sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

L es O, NH o S;

X1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo, -CD_3 o HC≡C-;

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl o metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, $hetAr^2$, Ar^2 o R^aR^bN-;

Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C6; y

R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C3, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos.

Para los nombres químicos complejos empleados aquí, un grupo sustituyente se nombra típicamente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, metoxietilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente metoxi.

El término "halógeno" significa -F (a veces denominado en este documento "fluoro" o "fluoros"), -Cl, -Br y -I.

Los términos "alquilo de C1-C3" y "alquilo de C1-C6", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a tres o de uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, neopentilo y hexilo.

El término "fluoroalquilo de C1-C6" como se usa en el presente documento se refiere a un radical alquilo de C1-C6 como se define en el presente documento, en el que uno a tres átomos de hidrógeno se reemplaza con uno a tres átomos de flúor, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-y trifluoroetilo.

El término "deuteroalquilo de C1-C6" como se usa en el presente documento se refiere a un radical alquilo de C1-C6 como se define en el presente documento, que está

sustituido con uno a seis átomos de deuterio. Un ejemplo incluye, pero no se limita a, -CD3.

Los términos "alcoxi de C1-C3" y "alcoxi de C1-C6", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a tres o de uno a seis átomos de carbono, respectivamente, en los que el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

Los términos "(alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6" y "(alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6" como se usan en este documento se refieren a radicales monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo alcoxi de C1-C3 o un grupo alcoxi de C1-C6, respectivamente, como se define aquí. Los ejemplos incluyen metoximetilo (CH_3OCH_2-) y metoxietilo ($CH_3OCH_2CH_2$-).

El término "cicloalquilo de C3-C6" como se usa en el presente documento se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alquilo(Cyc^1) de C1-C6" como se usa en el presente documento se refiere a un radical alquilo de C1-C6 como se define en el presente documento, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo Cyc^1 como se define en el presente documento. Un ejemplo es el ciclopropilmetilo.

El término "anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros" cuando se refiere al anillo formado por R^aR^bN- en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros "se refiere a un heterocíclico anillo que tiene un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "Boc", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ter-butiloxicarbonilo, es decir, $(CH_3)_3COC(=O)$-.

A lo largo de la descripción, se entenderá que el número y la naturaleza de los grupos sustituyentes opcionales se limitarán en la medida en que tales sustituciones tengan sentido químico.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido, y debe entenderse que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden representarse como tautómeros diferentes, y cuando los compuestos tienen tautómeros formas, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar dentro del alcance de la invención, y la denominación de los compuestos no excluye ningún tautómero.

Se apreciará que ciertos compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros de asimetría y, por lo tanto, pueden prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N.

En una modalidad de fórmula I, L es NH.

En una modalidad de fórmula I, L es O.

En una modalidad de fórmula I, L es S.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es alquilo de C1-C6. Ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo e isopropilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es deuteroalquilo de C1-C6. Un ejemplo no limitativo incluye $-CD_3$.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es fluoroalquilo de C1-C6. Un ejemplo no limitativo incluye 2,2,2-trifluoroetilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es cicloalquilo de C3-C6. Ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es (cicloalquilo de C3-C6) CH-. Un ejemplo no limitativo incluye ciclopropilmetilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6. Un ejemplo no limitativo incluye metoxietilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es Ar^1. En una modalidad, Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3. Un ejemplo no limitante de Ar^1 es fenilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es Ar^1CH_2-. En una modalidad, la porción Ar^1 está opcionalmente sustituida con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3. Un ejemplo no limitante de Ar^1CH_2- es bencilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es $hetAr^1$. En una modalidad, $hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3. En una modalidad, $hetAr^1$ no está sustituido. Un ejemplo no limitativo es piridilo.

En una modalidad de fórmula I, R^1 es $hetCyc^1$. Un ejemplo no limitativo incluye tetrahidrofuranilo.

En una modalidad de fórmula I, R^2 es metilo.

En una modalidad de fórmula I, R^2 es $-CD_3$.

En una modalidad de fórmula I, R^2 es $HC\equiv C$-.

En una modalidad de fórmula I, R^3 es F.

En una modalidad de fórmula I, R^3 es Cl.

En una modalidad de fórmula I, R^3 es CN.

En una modalidad de fórmula I, R^3 es metilo.

En una modalidad de fórmula I, R^4 es H.

En una modalidad de fórmula I, R^4 es F.

En una modalidad de fórmula I, R^4 es Cl.

En una modalidad de fórmula I, R^5 es H.

En una modalidad de fórmula I, R^5 es F.

En una modalidad de fórmula I, R^5 es Cl.

En una modalidad de fórmula I, R^5 es metilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es alquilo de C1-C6. Ejemplos no limitativos incluyen etilo, propilo, 2-metilpropilo y 1-metilpropilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es fluoroalquilo de C1-C6. Un ejemplo no limitativo incluye 3-fluoropropilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es (Cyc^1)alquilo de C1-C6. Un ejemplo no limitativo incluye ciclopropilmetilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6. Un ejemplo no limitativo incluye 2-metoxietilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es $hetAr^2$. En una modalidad, $hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3. En una realización, $hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene heteroátomos de 1 anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3. En una realización, $hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de N y O. Los ejemplos no limitantes incluyen piridilo y furanilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es Ar^2. En una modalidad, Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C6. En una modalidad, Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos. En una modalidad, Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 fluoros. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo y 2,4-difluorofenilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es R^aR^bN-.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C3. Un ejemplo no limitativo es N-etil-N-metilamino.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos. En una modalidad de fórmula I, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos. En una modalidad de fórmula I, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 fluoros. En una modalidad de fórmula I, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con flúor. Un ejemplo no limitante es el 3-fluoropirrolidinilo.

En una modalidad de fórmula I, R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3) alquilo de C1-C6, $hetAr^2$ Ar^2.

En una modalidad, X^1 es CH y L es NH.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH y L es O.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH y L es S.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N y L es NH.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N y L es O.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N y L es S.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, Cl, CN o metilo, R^4 es H, F o Cl, R^5 es H, F, Cl o metilo, y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es H, F o Cl, R^5 es H, F, Cl o metilo, y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es H, F o Cl, R^5 es H, F, Cl o metilo, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es H, F o Cl, R^5 es H, F, Cl o metilo, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es alquilo C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es H o F, R^5 es H, F o Cl, y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es H o F, R^5 es H, F o Cl, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es H o F, R^5 es H, F o Cl, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es alquilo de C1-C6 o deuteroalquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es CN, R^4 es H o F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es CN, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es CN, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es metilo, R^4 es F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es metilo, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es metilo, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es HC≡C-, R^3 es F, Cl, CN o metilo, R^4 es H, F o Cl, R^5 es H, F, Cl o metilo, y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es HC≡C-, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es HC≡C-, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es NH, R^2 es HC≡C-, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo C1-C6, fluoroalquilo C1-C6 o (Cyc_1)alquilo de C1-C6, y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6 o (Cyc_1)alquilo de C1-C6, y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F o Cl, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F o Cl, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6 o (Cyc^1)alquilo de C1-C6, y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es NH, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F o Cl, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6 o (Cyc^1)alquilo de C1-C6, y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo R^3 es F, R^4 es H o F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es CN, R^4 es H o F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es CN, R^4 es H o F, R^5 es H, R^1 es alquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es O, R^2 es metilo, R^3 es CN, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es O, R^2 es metilo y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es O, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es H o F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es O, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es N, L es O, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es H o F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es metilo.

En una modalidad de fórmula I, es X^1 es N, L es O, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es F, R^5 es F y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, es X^1 es N, L es O, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es F, R^5 es F, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6, y R^1 es como se define para fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, es X^1 es N, L es O, R^2 es metilo, R^3 es F, R^4 es F, R^5 es F, R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es S, R^2 es metilo y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es S, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H y R^1 y R^6 son como se definen para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es S, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es como se define para la fórmula I.

En una modalidad de fórmula I, X^1 es CH, L es S, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H, R^6 es alquilo de C1-C6 y R^1 es alquilo de C1-C6.

Cualquiera de las modalidades de fórmula I mencionadas anteriormente se puede combinar entre sí.

Los compuestos de fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de fórmula I también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula I.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una adición de ácido convencional o una sal de adición de base que conserva la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I) y que puede formarse con ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados o orgánicos o inorgánicos bases. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido perclórico y derivados de diversos ácidos orgánicos, tales como, entre otros, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido palmítico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido glutámico, ácido fumárico y similares. Ejemplos de sales de adición de bases son sales derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario tales como hidróxido de tetrametilamonio. Estas sales a menudo exhiben propiedades de solubilidad más favorables que los compuestos utilizados para su preparación y, por lo tanto, son más adecuadas para su uso en la preparación de diversas

formulaciones farmacéuticas. En una modalidad, las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I incluyen sales ácidas tales como sales de trifluoroacetato.

Se apreciará además que los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III, o sus sales, pueden aislarse en forma de solvatos y, en consecuencia, cualquier solvato de este tipo está incluido dentro del alcance de la presente invención.

El término "solvato" se refiere a combinaciones estequiométricas o no estequiométricas no covalentes de disolvente y soluto. El término "hidrato" se refiere a combinaciones estequiométricas o no estequiométricas no covalentes de agua y soluto. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III, y sus sales y polimorfos farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como anisol, diclorometano, tolueno, 1,4-dioxano, agua y similares.

Los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III pueden existir en diversas formas isoméricas geométricas. Además, ciertos compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III pueden contener uno o más centros asimétricos, por lo tanto existen en formas estereoisoméricas y diastereoméricas. El término "estereoisómero" denota un compuesto que posee conectividad molecular idéntica y multiplicidad de enlaces, pero que difiere en la disposición de sus átomos en el espacio. Todos estos compuestos, tales como isómeros cis, isómeros trans, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, enantiómeros sustancialmente puros y puros están dentro del alcance de la invención. En una modalidad, los enantiómeros sustancialmente puros contienen hasta 5% en peso del enantiómero opuesto correspondiente. En una modalidad, los enantiómeros sustancialmente puros contienen hasta 2% en peso del enantiómero opuesto correspondiente. En una modalidad, los enantiómeros sustancialmente puros contienen hasta 1% en peso del enantiómero opuesto correspondiente.

Los isómeros ópticos se pueden preparar resolviendo las mezclas racémicas por métodos conocidos, por ejemplo, usando un ácido o base ópticamente activo para formar sales diastereoisoméricas o formando diastereómeros covalentes. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canforsulfónico. Las mezclas diastereoisoméricas se pueden separar en diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas, por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía

o cristalización fraccionada. Posteriormente, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoisoméricas separadas. Varios métodos de separación de isómeros ópticos incluyen cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral) opcionalmente usadas por derivatización con el objetivo de maximizar la separación de enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral apropiadas son columnas de Diacel, tales como las columnas CHIRALPAK o CHIRALCEL, que pueden elegirse rutinariamente según se desee. En su caso, también se pueden utilizar separaciones enzimáticas realizadas por derivatización. Los compuestos ópticamente activos de fórmula II y fórmula III también se pueden preparar usando materiales de partida ópticamente activos usando síntesis quiral sin condiciones de reacción de racemización.

En una modalidad, los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de los ejemplos 1-80, y sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ejemplos 81-86) de los mismos. En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1-80 están en forma de base libre. En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1-80 están en forma de sal ácida. En una modalidad, uno o más de los compuestos de los ejemplos 1-80 son sales de trifluoroacetato.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el compuesto, o la sal o composición del mismo es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el sujeto que se trata con el mismo.

Los compuestos proporcionados aquí también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula I, fórmula II y fórmula III, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o sintéticamente, ya sea con abundancia natural o una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiere a ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H o mezclas de los mismos; cuando se menciona carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C o mezclas de los mismos; cuando se menciona nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N o mezclas de los mismos; cuando se menciona oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O o mezclas de los mismos; y cuando se menciona flúor, se entiende que se refiere a ^{18}F, ^{19}F o mezclas de los mismos. Como se indicó anteriormente, los compuestos proporcionados en el presente documento también comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y mezclas de los mismos, incluidos

compuestos radiactivos, en los que uno o más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de imagen in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula II pueden existir en diversas formas polimórficas. Los términos "polimorfo", "forma polimórfica" y "forma cristalina" se refieren a diferentes formas cristalinas de un solo compuesto. Es decir, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, aunque cada polimorfo puede tener distintas propiedades físicas en estado sólido. Por lo tanto, un sólo compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas donde cada forma tiene propiedades físicas de estado sólido diferentes y distintas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, velocidades de disolución, temperaturas de punto de fusión, fluidez y/o diferentes picos de difracción de rayos X. Las diferencias en las propiedades físicas pueden afectar los parámetros farmacéuticos como la estabilidad de almacenamiento, la compresibilidad y la densidad (que puede ser importante en la formulación y la fabricación del producto) y la velocidad de disolución (que puede ser un factor importante en la biodisponibilidad). Las técnicas para caracterizar formas polimórficas incluyen, entre otras, difractometría de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis gravimétrico térmico (TGA), difractometría de rayos X monocristalina (XRD), espectroscopia vibratoria, por ejemplo, espectroscopia infrarroja (IR) y Raman, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido y en solución, microscopía óptica, microscopía óptica de etapa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas (PSA), análisis de área superficial, mediciones de solubilidad, mediciones de disolución, análisis elemental y análisis de Karl Fischer.

En una modalidad, se proporcionan aquí formas cristalinas de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida o solvatos de los mismos.

En una modalidad, una o más formas cristalinas de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida descritos en este documento son anhidros.

En una modalidad, una o más formas cristalinas de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida descrito en este documento puede aislarse como un solvato. En una modalidad, la forma cristalina se aísla como un solvato de anisol, por ejemplo, un solvato de mono-anisol. En una modalidad, la forma cristalina se aísla como un solvato de diclorometano, por ejemplo, un solvato de hemi-diclorometano. En una modalidad, la forma cristalina se aísla como un solvato de tolueno. En una modalidad, la forma cristalina se aísla como un solvato de 1,4-dioxano.

En una modalidad, se proporcionan aquí formas cristalinas de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida seleccionada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol, N- (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E, tolueno, y N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano.

En algunas modalidades, las formas cristalinas pueden caracterizarse por sus patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD). El análisis XRPD se realizó en un PANalytical X'pert pro con detector PIXcel (128 canales), escaneando las muestras entre 3 y 35 ° 2θ. El material se molió suavemente para liberar cualquier aglomerado y se cargó en una placa multipozo con película de polímero Mylar para soportar la muestra. La placa multipozo se colocó luego en el difractómetro y se analizó usando radiación Cu K (CuKα̅ = 1.5418 λ) que se ejecuta en modo de transmisión (tamaño de paso 0.0130 ° 2θ, tiempo de paso 18.87s) usando configuraciones de generador de 40 kV/40 mA. Los datos se visualizaron y las imágenes se generaron con la aplicación de escritorio HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017). Las siguientes tablas incluyen el análisis y se proporcionan con

los siguientes datos aproximados: 2θ medidos en grados ± 0.2 grados; d medido en angstroms ± 0.2 angstroms; e intensidad relativa usando la altura máxima para medir el % de altura (H%) en conteos por segundo.

Se entenderá que los valores de 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo para formas cristalinas de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida puede variar ligeramente de un instrumento a otro y también dependiendo de las variaciones en la preparación de la muestra y la variación de lote a lote, por lo que los valores citados no deben interpretarse como absoluto. También se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar dependiendo de los efectos de orientación, de modo que las intensidades mostradas en la traza XRPD incluida en este documento son ilustrativas y no están destinadas a ser utilizadas para una comparación absoluta. Por consiguiente, debe entenderse que la frase "sustancialmente el mismo patrón XRPD que se muestra en la figura 1" significa que, a efectos de comparación, al menos el 90% de los picos mostrados en la figura 1 están presentes. Debe entenderse que las posiciones pico relativas pueden variar ± 0.2 grados con respecto a las posiciones pico mostradas en la figura 1. Debe entenderse además que, a efectos de comparación, existe cierta variabilidad en las intensidades de pico de las mostradas en la figura 1 está permitido. Lo mismo se aplica a las descripciones de las figuras 4, 7, 9, 11 y 13.

En algunas modalidades, las formas cristalinas pueden caracterizarse por sus exploraciones DSC. Los valores de transición térmica se midieron por calorimetría diferencial de barrido ("DSC"). Se pesaron aproximadamente 1-5 mg de material en una bandeja DSC de aluminio y se sellaron de forma no hermética con una tapa de aluminio. La bandeja de muestra se cargó en un calorímetro diferencial de exploración diferencial TA Instruments Discovery DSC 2500 equipado con un enfriador RC90. La muestra y la referencia se calentaron a varias temperaturas a una velocidad de exploración de 10 °C/min y se monitorizó la respuesta de flujo de calor resultante. La muestra se volvió a enfriar a 20 °C y luego se volvió a calentar a 10 °C/min. Se utilizó nitrógeno como gas de purga a una velocidad de flujo de 50 cm^3/min.

En algunas modalidades, las formas cristalinas pueden caracterizarse por exploraciones termogravimétricas (TG)/de barrido diferencial de calorimetría (DSC). El análisis de TG/DSC se llevó a cabo usando aproximadamente 5-10 mg de material se añadió a una bandeja de aluminio abierta previamente tarada y se cargó en un DSC auto-

simultáneo TA Instruments Discovery SDT 650 y se mantuvo a temperatura ambiente. La muestra se calentó luego a una velocidad de 10 °C/min de 30 °C a 400 °C, tiempo durante el cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con la respuesta de flujo de calor (DSC). Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a un caudal de 300 cm^3/min.

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra

En una modalidad, se proporciona aquí forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra puede caracterizarse por su patrón XRPD como se ilustra en la figura 1.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 20 picos característicos (2θ grados ± 0.2), como se enumera en la tabla 3.

Tabla 3 - Picos de XRPD de la forma cristalina A anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	10.4	29.0
2	10.8	31.7
3	12.4	100
4	12.7	52.8
5	14.2	64.3
6	14.5	58.0
7	15.1	39.1
8	15.9	36.7
9	16.3	67.9
10	17.4	43.4
11	20.2	39.9
12	20.5	71.4

13	20.9	29.1
14	21.3	72.7
15	22.6	32.3
16	23.6	29.2
17	24.3	30.0
18	24.6	33.0
19	25.0	49.6
20	25.4	36.5

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 8 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) listados en la tabla 3.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 5 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) listados en la tabla 3.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra tiene un patrón XRPD con al menos los 8 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 3A.

Tabla 3A - Picos de XRPD de la forma cristalina A anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	10.4	29.0
2	10.8	31.7
3	12.4	100
5	14.2	64.3
6	14.5	58.0
9	16.3	67.9

12	20.5	71.4
16	23.6	29.2

En algunas realizaciones, la forma cristalina N-(2-cloro-3- ((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra tiene un patrón XRPD con al menos los 5 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 3B.

Tabla 3B - Picos de XRPD de la forma cristalina A anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
3	12.4	100
5	14.2	64.3
9	16.3	67.9
12	20.5	71.4
14	21.3	72.7

En algunas modalidades, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A cristalina anhidra tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 2, que tiene una temperatura de inicio de fusión de 162.65 y una temperatura máxima de fusión de 164.39 °C.

En algunas modalidades, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A cristalina anhidra tiene un perfil de TG/DSC como se muestra en la figura 3.

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra

En una modalidad, se proporciona aquí forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra puede caracterizarse por su patrón XRPD como se ilustra en la figura 4.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 20 picos característicos (2θ grados ± 0.2), como se enumera en la tabla 4.

Tabla 4 - Picos de XRPD de la forma cristalina B anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	5.6	10.7
2	11.1	9.6
3	12.7	100
4	13.2	50.7
5	13.4	15.9
6	16.8	12.9
7	17.0	9.6
8	17.2	63.7
9	18.1	15.8
10	21.3	11.3
11	21.7	9.8
12	21.9	17.4
13	22.9	40.6
14	24.4	14.7
15	25.0	35.0
16	25.5	36.1
17	26.0	19.9
18	26.2	19.2
19	27.7	26.3
20	27.8	25.9

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 8 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 4.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 5 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) listados en la tabla 4.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos los 8 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 4A.

Tabla 4A - Picos de XRPD de la forma cristalina B anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
3	12.7	100
4	13.2	50.7
8	17.2	63.7
13	22.9	40.6
15	25.0	35.0
16	25.5	36.1
19	27.7	26.3
20	27.8	25.9

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos 6 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 4B.

Tabla 4B - Picos de XRPD de la forma cristalina B anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	5.6	10.7
2	11.1	9.6
4	13.2	50.7
5	13.4	15.9
8	17.2	63.7
19	27.7	26.3

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos los 5 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 4C.

Tabla 4C - Picos de XRPD de la forma cristalina B anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
8	17.2	63.7
13	22.9	40.6
16	25.5	36.1
18	26.2	19.2
19	27.7	26.3

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra tiene un patrón XRPD con al menos los 3 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 4D.

Tabla 4D - Picos de XRPD de la forma cristalina B anhidra

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
8	17.2	63.7
13	22.9	40.6
16	25.5	36.1

En algunas modalidades, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida cristalina forma B anhidra tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 5, que tiene una temperatura de inicio de fusión de 148.8 °C y una temperatura máxima de fusión de 151.39 °C.

En algunas modalidades, N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida cristalina forma B anhidra tiene un perfil de TG/DSC como se muestra en la figura 6.

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol

En una modalidad, se proporciona aquí forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol puede caracterizarse por su patrón XRPD como se ilustra en la figura 7.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol tiene un patrón XRPD con al menos 20 picos característicos (2θ grados ± 0.2), como se enumera en la tabla 5.

Tabla 5 - Picos XRPD de mono-anisol cristalino de forma C

Pico No.	Position [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	7.9	50.5

2	9.8	14.6
3	10.6	19.8
4	12.3	67.4
5	13.6	39.5
6	14.1	28.6
7	15.0	100
8	15.8	67.3
9	16.3	28.3
10	18.4	21.8
11	18.6	61.9
12	19.7	13.6
13	21.4	31.8
14	22.8	41.7
15	23.8	69.2
16	24.8	17.8
17	26.0	26.7
18	26.6	14.7
19	26.9	21.4
20	30.7	18.1

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol tiene un patrón XRPD con al menos 8 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 5.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol tiene un patrón XRPD con al menos 5 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 5.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol tiene un patrón XRPD con al menos los 8 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 5A.

Tabla 5A - Picos XRPD de mono-anisol cristalino de forma C

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	7.9	50.5
4	12.3	67.4
5	13.6	39.5
7	15.0	100
8	15.8	67.3
11	18.6	61.9
14	22.8	41.7
15	23.8	69.2

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol tiene un patrón XRPD con al menos los 6 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 5B.

Tabla 5B - Picos XRPD de mono-anisol cristalino de forma C

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	7.9	50.5
4	12.3	67.4
7	15.00	100
8	15.8	67.3
11	18.6	61.9
15	23.8	69.2

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol tiene un perfil de TG/DSC como se muestra en la figura 8.

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano

En una modalidad, se proporciona aquí forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano puede caracterizarse por su patrón XRPD como se ilustra en la figura 9.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano tiene un patrón XRPD con al menos 20 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 6.

Tabla 6 - Picos XRPD de hemi-diclorometano cristalino de forma D

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	9.0	29.9
2	9.7	76.9
3	12.3	14.1
4	15.7	44.5
5	16.0	100
6	16.3	29.4
7	19.6	21.1
8	20.00	57.6
9	21.2	52.8
10	21.6	27.8
11	22.4	14.8
12	23.3	48.1
13	23.9	37.9

14	24.2	14.9
15	24.5	31.9
16	24.7	12.3
17	26.1	14.9
18	27.8	25.5
19	28.6	29.6
20	30.0	25.5

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano tiene un patrón XRPD con al menos 8 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 6.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano tiene un patrón XRPD con al menos 5 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 6.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano tiene un patrón XRPD con al menos 8 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 6A.

Tabla 6A - Picos XRPD de hemi-diclorometano cristalino de forma D

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
2	9.7	76.9
4	15.7	44.5
5	16.0	100
8	20.	57.6
9	21.2	52.8
12	23.3	48.1
13	23.9	37.9

15	24.5	31.9

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano tiene un patrón XRPD con al menos 6 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 6B.

Tabla 6B - Picos XRPD de hemi-diclorometano cristalino de forma D

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
2	9.7	76.9
4	15.7	44.5
5	16.0	100
8	20.0	57.6
9	21.2	52.8
12	23.3	48.1

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano tiene un perfil de TG / DSC como se muestra en la figura 10.

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno

En una modalidad, se proporciona aquí forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno puede caracterizarse por su patrón XRPD como se ilustra en la figura 11.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno

tiene un patrón XRPD con al menos 20 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 7.

Tabla 7 - Picos XRPD de forma cristalina E tolueno

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	7.9	52.6
2	9.4	29.0
3	11.8	40.0
4	12.8	78.1
5	13.2	24.7
6	13.9	41.0
7	14.7	27.4
8	15.8	30.5
9	16.0	100
10	17.0	76.2
11	18.6	88.3
12	20.3	25.6
13	20.7	22.6
14	21.9	27.4
15	23.4	39.9
16	23.7	62
17	24.3	90.9
18	25.5	86.0
19	26.0	32.5
20	26.8	30.7

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno tiene un patrón XRPD con al menos 8 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 7.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno tiene un patrón XRPD con al menos 5 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 7.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno tiene un patrón XRPD con al menos los 8 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 7A.

Tabla 7A - Picos XRPD de forma cristalina E tolueno

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	7.9	52.6
4	12.8	78.1
9	16.0	100
10	17.1	76.2
11	18.6	88.3
16	23.7	62
17	24.3	90.9
18	25.5	86.0

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno tiene un patrón XRPD con al menos los 6 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 7B.

Tabla 7B - Picos de XRPD de la forma cristalina E de tolueno

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
4	12.8	78.1

9	16.0	100
10	17.1	76.2
11	18.6	88.3
17	24.3	90.9
18	25.5	86.0

En ciertas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno tiene un perfil TG/DSC como se muestra en la figura 12.

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano

En una modalidad, se proporciona aquí forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano puede caracterizarse por su patrón XRPD como se ilustra en la figura 13.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano tiene un patrón XRPD con al menos 20 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 8.

Tabla 8 - Picos de XRPD de la forma cristalina F 1,4-dioxano

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	9.5	23.2
2	9.6	11.4
3	10.2	15.5
4	15.8	4.0
5	16.4	7.3
6	16.7	5.2

7	18.3	5.3
8	20.4	34.9
9	20.7	25.7
10	21.6	34.4
11	21.9	5.9
12	23.2	4.5
13	23.6	3.8
14	23.8	100
15	24.7	12.7
16	25.7	10.5
17	26.6	3.8
18	27.8	4.2
19	29.4	4.4
20	31.0	4.0

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano tiene un patrón XRPD con al menos 8 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 8.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano tiene un patrón XRPD con al menos 5 de los picos característicos (2θ grados ± 0.2) enumerados en la tabla 8.

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano tiene un patrón XRPD con al menos los 8 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 8A.

Tabla 8A - Picos de XRPD de la forma cristalina F 1,4-dioxano

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]

1	9.5	23.2
2	9.6	11.4
3	10.2	15.5
8	20.4	34.9
9	20.7	25.7
10	21.6	34.4
14	23.8	100
15	24.7	12.7

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano tiene un patrón XRPD con al menos 6 picos característicos (2θ grados ± 0.2) como se enumeran en la tabla 8B.

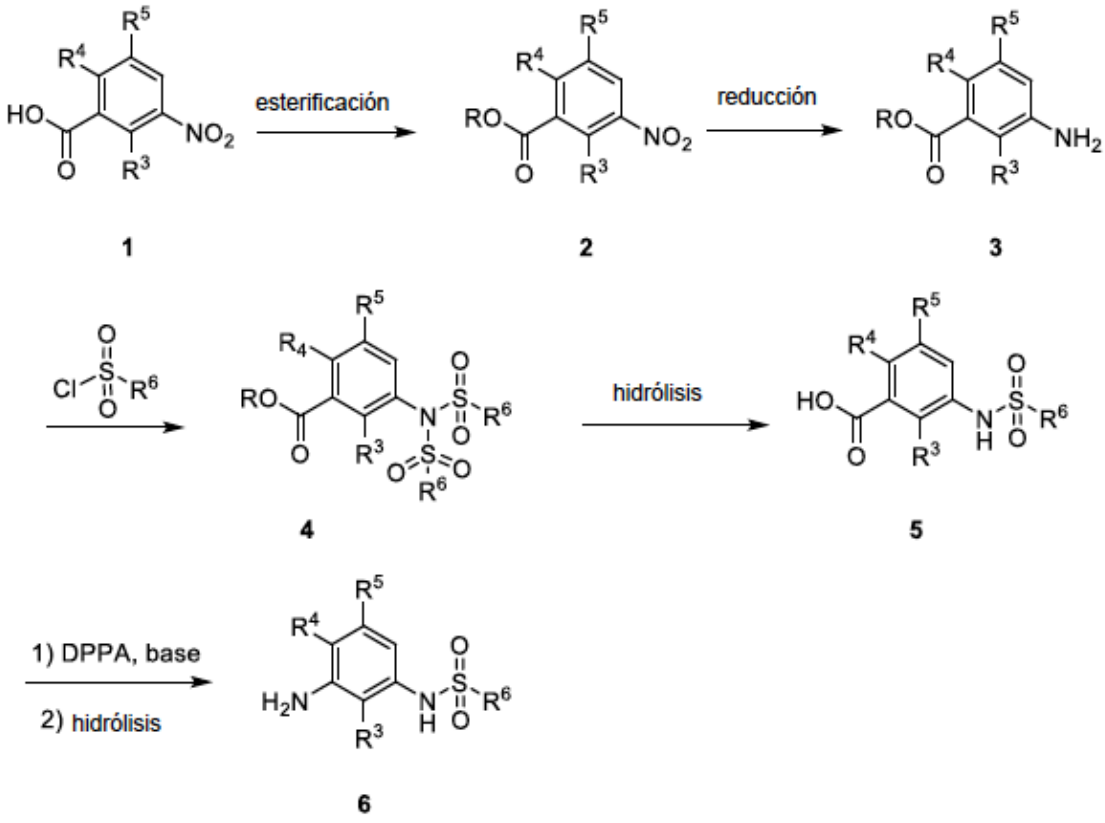
Tabla 8B - Picos de XRPD de la forma cristalina F 1,4-dioxano

Pico No.	Posición [°2θ]	Intensidad relativa [%]
1	9.5	23.2
3	10.2	15.5
8	20.4	34.9
9	20.7	25.7
10	21.6	34.4
14	23.8	100

En algunas modalidades, la forma cristalina N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano tiene un perfil TG/DSC como se muestra en la figura 14.

Con fines ilustrativos, los esquemas 1-15 muestran métodos generales para preparar los compuestos proporcionados aquí, así como intermedios clave. Para obtener una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, consulte la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar

otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.



Esquema 1

El esquema 1 muestra un método general para preparar el compuesto intermediario 6 que es útil para preparar compuestos de fórmula I en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I, X^1 es CH y L es NH. Un ácido benzoico 1 (en donde R^3, R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula I puede esterificarse para proporcionar el compuesto 2 (en el que R es alquilo), por ejemplo, por tratamiento con trimetilsilil diazometano en MeOH o por condiciones de esterificación de Fischer, tal como tratamiento con cloruro de trimetilsililo en MeOH. El grupo nitro del intermediario 2 puede

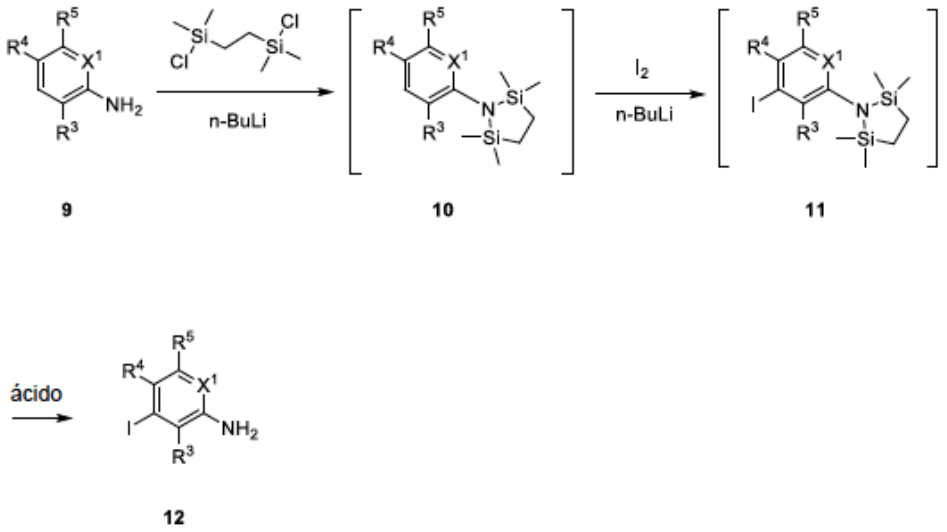
reducirse a un grupo amino usando condiciones estándar, tales como tratamiento con Pd/C y H_2 para proporcionar el compuesto 3. El compuesto 3 puede tratarse con un reactivo de cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula R^6SO_2Cl , en donde R^6 es como se define para la Fórmula I, en presencia de una base, tal como NEt_3, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, para proporcionar el compuesto 4. El compuesto 4 puede hidrolizarse en condiciones básicas, tal como NaOH acuoso, en el sistema disolvente adecuado, tal como THF y/o MeOH, para proporcionar el compuesto 5. El compuesto 5 puede tratarse con DPPA (azida difenilfosfónica) y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como THF seguido de hidrólisis para proporcionar compuesto 6.



6 7

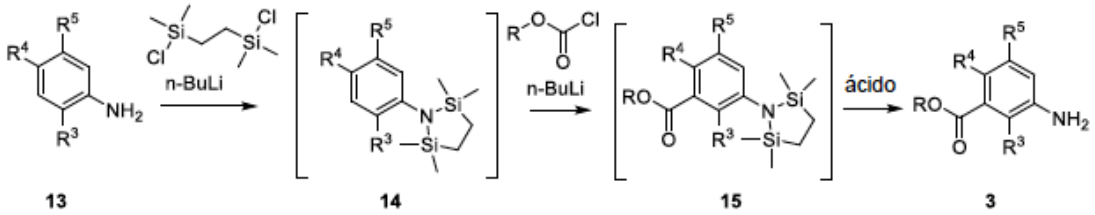
Esquema 2

El esquema 2 muestra un procedimiento para preparar el compuesto 7 que es útil para preparar compuestos de fórmula I en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como para la fórmula I, X^1 es CH y L es NH. El compuesto 6, preparado de acuerdo con el esquema 1, puede tratarse con un reactivo protector de amina, (por ejemplo, 2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano o bromuro de p-metoxibencilo) en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio) para proporcionar el compuesto 7, en donde PG es un grupo protector de grupo protector de amina (PG) (por ejemplo, trimetilsililetoximetilo o p-metoxibencilo).



Esquema 3

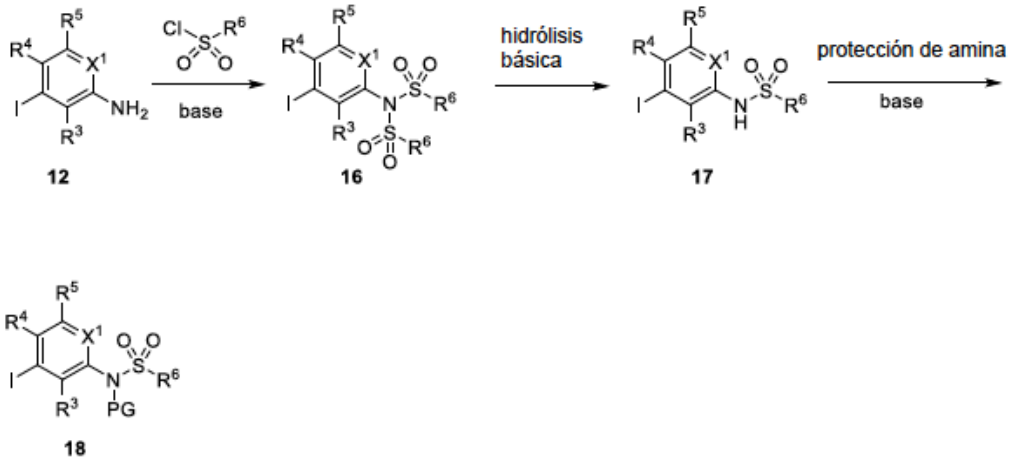
El esquema 3 describe la síntesis del intermediario 12 que es útil para preparar compuestos de fórmula I en donde R^3, R^4 y R^5 se definen para la fórmula I y X^1 es CH o N. El compuesto 9 (en el que X^1, R^3, R^4 y R^5 son como se definen para La fórmula I) se puede hacer reaccionar con 1,2-bis (clorodimetilsilil) etano en presencia de una base fuerte, como n-butil litio, en un disolvente adecuado, como THF, a bajas temperaturas, por ejemplo, -78°C, para formar el compuesto 10 de 1-aza-2,5-disilaciclopentano. El compuesto 10 puede hacerse reaccionar con yodo, en presencia de, por ejemplo, n-butil litio o un agente comparable en un disolvente adecuado, tal como THF, para proporcionar el compuesto 11. El compuesto 11 puede desprotegerse por reacción con un ácido, tal como HCl, en un disolvente adecuado, para proporcionar el compuesto 12.



Esquema 4

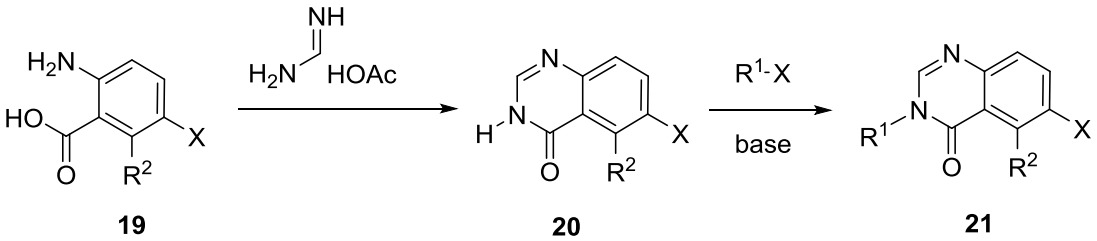
El esquema 4 describe una síntesis alternativa del compuesto 3 en el que X^1 es CH y en el que R^3, R^4 y R^5 se definen para la fórmula I. El compuesto 13 (en el que R^3, R^4

y R^5 son como se definen para la fórmula I) puede hacerse reaccionar con 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano en presencia de una base fuerte, como n-butil litio, en un disolvente adecuado, como THF, a bajas temperaturas, por ejemplo, -78°C, para proporcionar el compuesto 14. El compuesto 14 puede reaccionar con un cloruro de carbamoilo, RO(C=O)Cl en el que R es un alquilo pequeño, tal como metilo o etilo, o un grupo bencilo, en presencia de, por ejemplo, n-butil litio, en un disolvente adecuado, tal como THF, para proporcionar el compuesto 15. El compuesto 15 puede desprotegerse por reacción con un ácido, tal como HCl, en un disolvente adecuado, para proporcionar el compuesto 3.



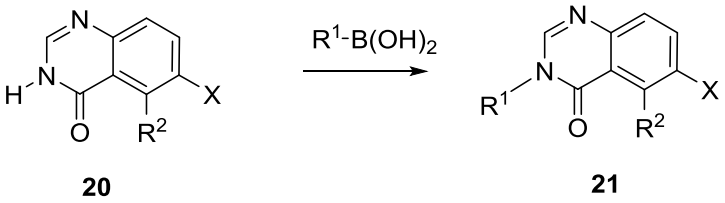
Esquema 5

El esquema 5 describe la síntesis del intermediario 18, en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I y X^1 es CH o N. El compuesto 12 (preparado según el esquema 4) puede hacerse reaccionar con un reactivo de cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula R^6SO_2Cl en el que R^6 es como se define para la fórmula I, en presencia de una base, tal como NEt_3, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano para proporcionar el compuesto 16. El compuesto 16 puede hidrolizarse, por ejemplo, en condiciones básicas tales como NaOH acuoso, en el sistema disolvente apropiado tal como THF y/o MeOH, para proporcionar el compuesto 17. El compuesto 17 se puede hacer reaccionar con un reactivo protector de grupo amino, por ejemplo (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (SEM-Cl), bajo estándar condiciones (por ejemplo, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como DMF) para proporcionar el compuesto 18 en el que PG es un grupo protector de amina (por ejemplo, un grupo SEM).



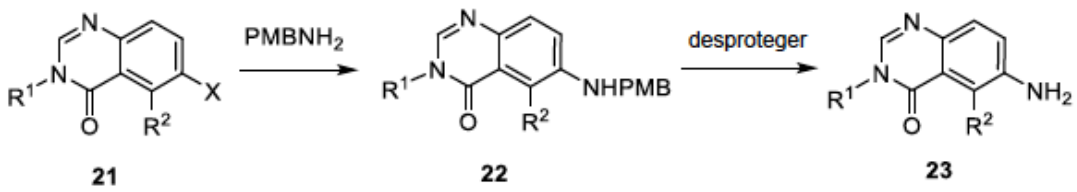
Esquema 6

El esquema 6 describe la síntesis del intermediario 21 en donde X es halógeno, que es útil para preparar compuestos de fórmula I en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula I y X^1 es CH. El compuesto 19 puede ciclarse con acetato de formamidina en un disolvente orgánico, tal como EtOH, a temperatura elevada para proporcionar el compuesto 20. El compuesto 20 puede alquilarse con un reactivo que tiene la fórmula R^1X en donde R^1 es como se define para la fórmula I y X es halógeno, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, en un disolvente, tal como DMF para proporcionar el compuesto 21.



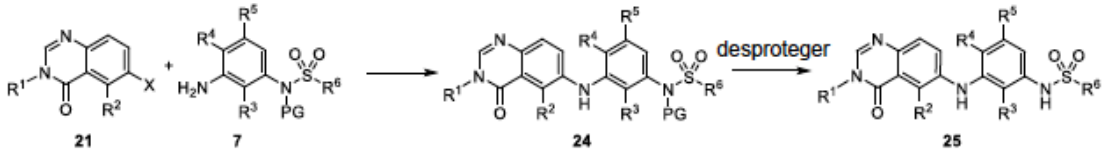
Esquema 7

El esquema 7 describe una ruta alternativa para sintetizar el intermediario 21, en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula I, X^1 es CH y X es halógeno, que es útil para preparar compuestos de fórmula I. El compuesto 20 se puede acoplar con un reactivo de ácido borónico $R^1B(OH)_2$ en donde R^1 es como se define para la fórmula I, en presencia de un catalizador, tal como $Cu(OAc)_2$ y un ligando, tal como piridina, para proporcionar el compuesto 21.



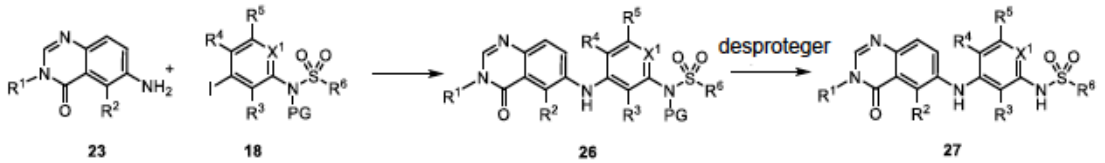
Esquema 8

El esquema 8 describe la síntesis del intermedio 23 en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula I y X^1 es CH, que es útil para preparar compuestos de fórmula I. El compuesto 21 (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 6 o 7) puede acoplarse con un reactivo que tiene la fórmula $(PG)NH_2$ en donde PG es un grupo protector de amina (tal como p-metoxibencilo (PMB)) en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$) y un ligando (por ejemplo, Xantphos) para proporcionar el compuesto 22. El compuesto 22 puede desprotegerse en condiciones estándar, por ejemplo usando TFA, para proporcionar el compuesto 23.



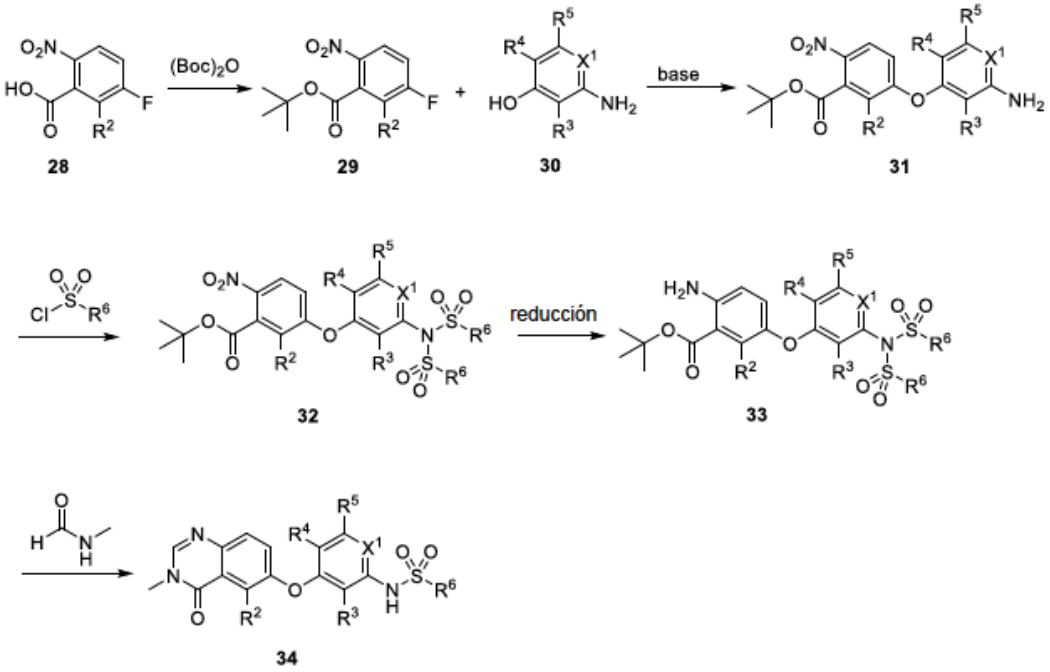
Esquema 9

El esquema 9 describe la síntesis del compuesto 25, que es un compuesto de fórmula I en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I, X^1 es CH y L es NH. El compuesto 25 puede obtenerse acoplando el compuesto 21 (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 6 o 7) con el compuesto 7 (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 2) en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$) y un ligando (por ejemplo, Xantphos) seguido de desprotección en condiciones estándar (por ejemplo, con TFA), para proporcionar el compuesto 25.



Esquema 10

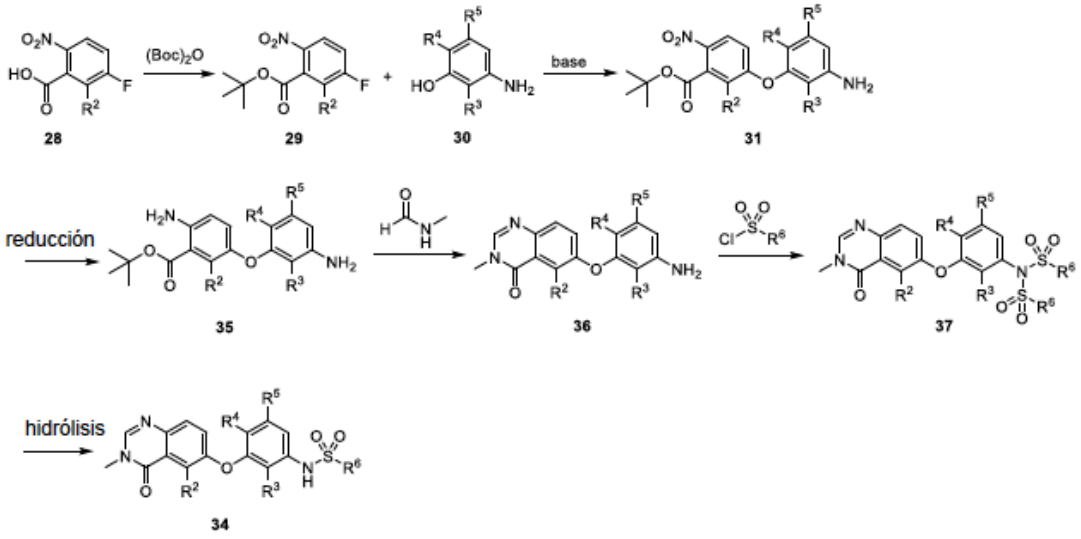
El esquema 10 describe la síntesis del compuesto 27, que es un compuesto de fórmula I en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen aquí, L es NH y X^1 es CH o N. El compuesto 18 (preparado, por ejemplo, de acuerdo con al esquema 9) puede acoplarse con el compuesto 23 (preparado, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 8) en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$) y un ligando (por ejemplo, Xantphos) seguido por desprotección en condiciones estándar (por ejemplo, con TFA), para proporcionar el compuesto **27**.



Esquema 11

El esquema 11 describe la síntesis de un compuesto de fórmula 34, que es un compuesto de fórmula I en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I, R^1 es metilo, L es O y X^1 es CH. El compuesto 28 (en el que R^2 es como se define para la fórmula I) puede hacerse reaccionar con $(Boc)_2O$ en una mezcla de disolventes orgánicos,

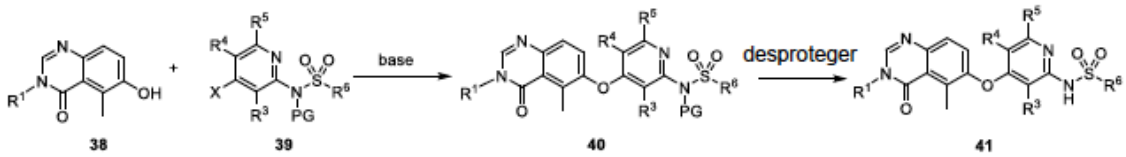
tales como t-BuOH y DCM, en presencia de un catalizador (por ejemplo, DMAP) para proporcionar el compuesto **29**. El compuesto 29 puede acoplarse con el compuesto 30 en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, a temperatura elevada para proporcionar el compuesto 31. El compuesto 31 puede hacerse reaccionar con un reactivo de cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula $ClSO_2R^6$, en presencia de una base, como NEt_3, en un disolvente orgánico, como DCM, para proporcionar el compuesto 32. El grupo nitro del compuesto 32 puede reducirse en condiciones estándar de reducción de nitro, como el tratamiento con Pd/C y H_2 para proporcionar el compuesto 33. El compuesto 33 puede ciclarse con N-metilformamida en presencia de un ácido, tal como ácido fórmico, a temperaturas elevadas, para proporcionar el compuesto **34**.



Esquema 12

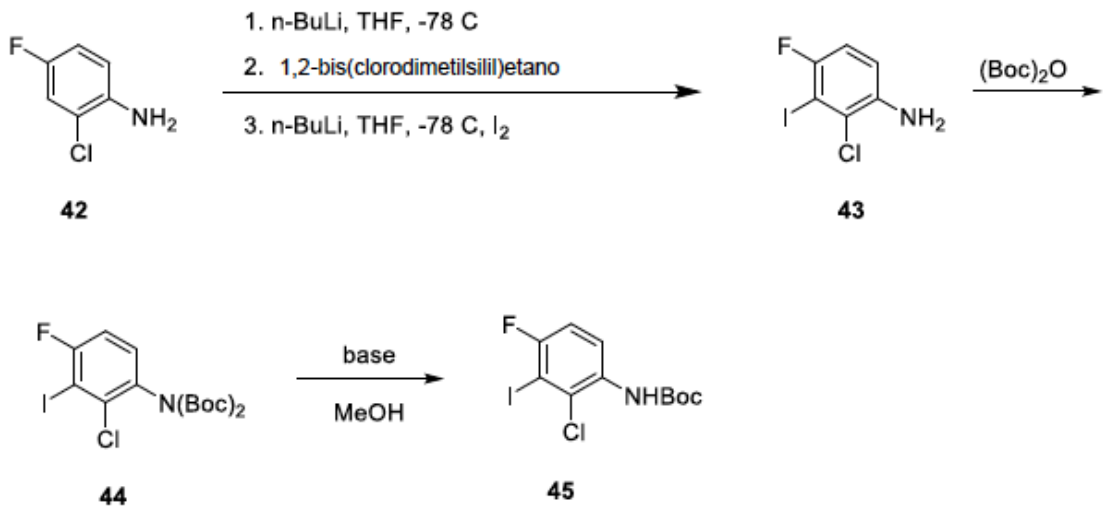
El esquema 12 describe la síntesis de un compuesto de fórmula 34, que es un compuesto de fórmula I en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I, R^1 es metilo, L es O y X^1 es CH. El compuesto 28 (en el que R^2 es como se define para la fórmula I) puede hacerse reaccionar con $(Boc)_2O$ en una mezcla de disolventes orgánicos, tales como t-BuOH y DCM, en presencia de un catalizador (por ejemplo, DMAP) para proporcionar el compuesto 29. El compuesto 29 puede acoplarse con el compuesto 30 en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, a temperatura elevada para proporcionar el compuesto 31. El grupo nitro del compuesto 31

puede reducirse con reducción nitro estándar condiciones, tales como tratamiento con Pd/C y H_2 para proporcionar el compuesto 35. El compuesto 35 puede ciclarse con N-metilformamida en presencia de un ácido, tal como ácido fórmico, a temperaturas elevadas, para proporcionar el compuesto 36. El compuesto 36 puede ser reaccionó con un reactivo de cloruro de sulfonilo que tenía la fórmula $ClSO_2R^6$, en presencia de una base, tal como una base de amina (por ejemplo, NEt_3), en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DCM) para proporcionar el compuesto 37. El compuesto 37 puede hidrolizarse, por ejemplo, bajo condiciones básicas tales como NaOH acuoso, en el solvente apropiado sistema tal como THF y/o MeOH, para proporcionar el compuesto 34.



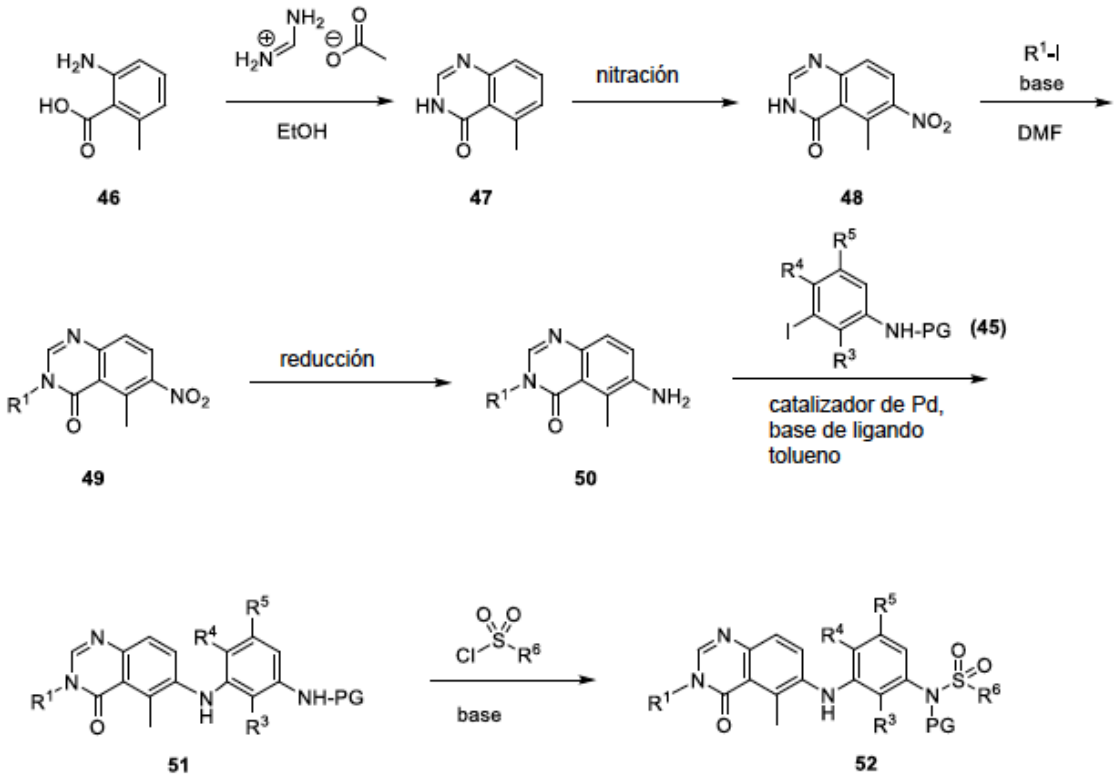
Esquema 13

El esquema 13 describe la síntesis de un compuesto de fórmula 41, que es un compuesto de fórmula I en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I, R^1 es metilo, R^2 es metilo, L es O y X^1 es N. El compuesto 38, en el que R^1 es como se define para la fórmula I, puede acoplarse con el compuesto 39, en donde X es un halógeno, PG es un grupo protector de amina y R^3, R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula I, en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de una base, por ejemplo, una base de carbonato alcalino (por ejemplo, Cs_2CO_3) a temperatura elevada para proporcionar el compuesto 40. El compuesto 40 puede desprotegerse en condiciones estándar, por ejemplo usando TFA, para proporcionar el compuesto 41.



Esquema 14

El esquema 14 muestra un método general para preparar el compuesto intermediario 45, que es útil para preparar compuestos de fórmula I en donde R^3 es cloro, R^4 es flúor y R^5 es hidrógeno. La 2-cloro-4-fluoroanilina disponible comercialmente se puede tratar con n-butil litio a una temperatura reducida, seguido de tratamiento con 1,2-(bis(clorodimetilsilil)etano para formar un intermediario 1-(2-cloro-4-fluorofenilo)-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidina (no mostrado), que puede tratarse con n-butil litio seguido de la adición de yodo para proporcionar el intermediario 43. El grupo amino del intermediario 43 puede tratarse con di-ter-butildicarbonato para proporcionar el intermedio 44 protegido con bis-Boc. El intermediario 44 puede tratarse con una base, por ejemplo, una base de carbonato alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio, para proporcionar el intermediario 45 protegido con Boc.



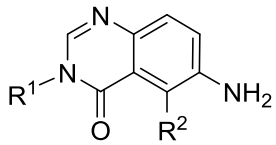
Esquema 15

El esquema 15 describe la síntesis del compuesto 53, que es un compuesto de fórmula I en la que X^1 es CH, R^1 es metilo y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I. El compuesto 46 disponible comercialmente puede hacerse reaccionar con acetato de formamidina a temperaturas elevadas para proporcionar el compuesto 47. El compuesto 47 puede nitrarse en condiciones estándar, por ejemplo, en presencia de ácido nítrico y ácido sulfúrico, para proporcionar el compuesto 48. El compuesto 48 puede alquilarse con MeI, en presencia de una base tal como Cs_2CO_3, en un disolvente, tal como DMF para proporcionar el compuesto 49. El grupo nitro del compuesto 49 puede reducirse a un grupo amino usando condiciones estándar, tales como tratamiento con Pd/C y H_2 para proporcionar el compuesto 50. El compuesto 50 puede estar acoplado con el compuesto 45 en donde PG es un grupo protector de amina y R^3, R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula I (preparada, por ejemplo, como se describe en el esquema 14) en presencia de un catalizador (por ejemplo, un catalizador de paladio, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$), un ligando (por ejemplo, Xantphos) y un base (por ejemplo, una base de

carbonato alcalino, por ejemplo, Cs_2CO_3) para proporcionar el compuesto 51. El compuesto 51 puede hacerse reaccionar con un reactivo de cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula R^6SO_2Cl (en donde R^6 es como se define para la fórmula I), en presencia de una base, tal como NaHMDS, en un disolvente orgánico tal como THF, para proporcionar el compuesto 52. Eliminación del grupo protector de amino del compuesto 52 en condiciones estándar (p. ej. con TFA), proporciona el compuesto 53.

Los intermediarios sintéticos que tienen las fórmulas 21, 23, 24, 26, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 40, 45, 49, 50, 51 y 52 como se definen en los esquemas anteriores se proporcionan como aspectos adicionales de esta invención.

En una modalidad, se provee en la presente un compuesto que tiene la fórmula (23)



(23)

en donde:

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6-, Ar^1, Ar^1CH2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo; y

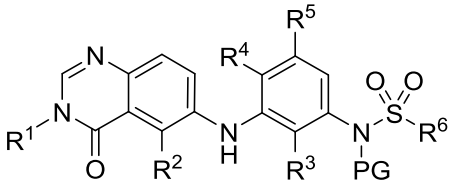
R^2 es metilo, -CD_3 o HC≡C-.

En una modalidad de la fórmula (23), R^1 es alquilo de C1-C6. En una modalidad de la fórmula (23), R^1 es metilo.

En una modalidad de la fórmula (23), R^1 es alquilo de C1-C6 y R^2 es metilo. En una modalidad de la fórmula (23), R^1 es metilo y R^2 es metilo.

En una modalidad, se provee en la presente un compuesto que tiene la fórmula

(24)



(24)

en donde:

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo, -CD_3 o HC≡C-;

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl, metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, $hetAr^2$, Ar^2 o R^aR^bN-;

Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C6;

R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C3, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con flúor; y

PG es un grupo protector de amina.

En una modalidad de la fórmula (24), R^1 es alquilo de C1-C6.

En una modalidad de la fórmula (24), R^2 es metilo.

En una modalidad de la fórmula (24), R^3 es Cl.

En una modalidad de la fórmula (24), R^4 es F.

En una modalidad de la fórmula (24), R^6 es fluoroalquilo de C1-C6.

En una modalidad de la fórmula (24), PG es un grupo protector de Boc.

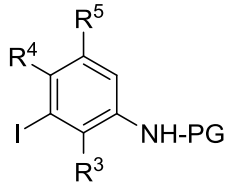
En una modalidad de la fórmula (24), R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F y R^6 es 3-fluoropropilo. En una realización de fórmula (24), R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^6 es 3-fluoropropilo y PG es un grupo protector de Boc.

En una modalidad de la fórmula (24), R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6-, $hetAr^2$ o Ar^2.

En una modalidad de la fórmula (24), R^6 es alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6.

Cualquiera de las modalidades de la fórmula (24) mencionadas anteriormente se puede combinar entre sí.

En una modalidad, se provee en la presente un compuesto que tiene la fórmula (45)



(45)

en donde:

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl, metilo; y

PG es un grupo protector de amina.

En una modalidad de la fórmula (45), R^3 es Cl.

En una modalidad de la fórmula (45), R^4 es F.

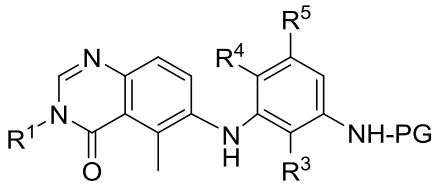
En una modalidad de la fórmula (45), R^5 es H.

En una modalidad de la fórmula (45), PG es un grupo Boc.

En una modalidad de la fórmula (45), R^3 es Cl, R^4 es F y R^5 es F. En una realización de fórmula (45), R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es F y PG es un grupo Boc.

Cualquiera de las modalidades de la fórmula (45) mencionadas anteriormente se puede combinar entre sí.

En una modalidad, en la presente se provee un compuesto que tiene la fórmula (51)



(51)

en donde:

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar^1, Ar^1CH2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl, metilo; y

PG es un grupo protector de amina.

En una modalidad de la fórmula (51), R^1 es alquilo de C1-C6. En una modalidad de la fórmula (51), R^1 es metilo.

En una modalidad de la fórmula (51), R^3 es Cl.

En una modalidad de la fórmula (51), R^4 es F.

En una modalidad de la fórmula (51), R^5 es H.

En una modalidad de la fórmula (51), PG es un grupo protector Boc.

En una modalidad de la fórmula (51), R^1 es alquilo de C1-C6, R^3 es Cl, R^4 es F y

R^5 es H. En una modalidad de la fórmula (51), R^1 es alquilo de C1-C6, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H y PG es un grupo Boc. En una modalidad de la fórmula (51), R^1 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F y R^5 es H. En una modalidad de la fórmula (51), R^1 es metilo, R^3 es Cl, R^4 es F, R^5 es H y PG es un grupo Boc.

Cualquiera de las modalidades de la fórmula (51) mencionadas anteriormente se puede combinar entre sí.

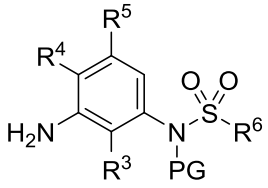
También se proporciona en este documento un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula I en la que X^1 es CH, L es NH y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para la fórmula I, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (21):



(21)

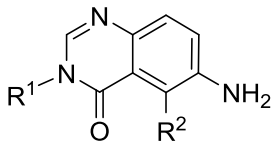
en donde R^1 y R^2 son como se definen para la fórmula I y X es un halógeno, con un compuesto que tiene la fórmula (7):



(7)

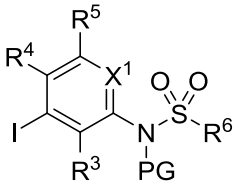
en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I y PG es un grupo amina protector, en presencia de un catalizador y un ligando, seguido por la eliminación del grupo amina protector; o

(b) para un compuesto de fórmula I en donde L es NH, y X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (23):



(23)

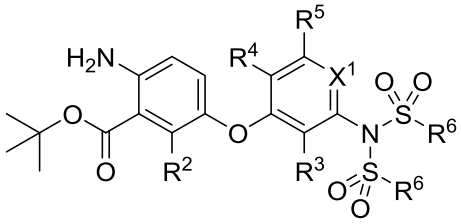
en donde R^1 y R^2 son como se definen para fórmula I, con un compuesto que tiene la fórmula (18)



(18)

en donde X^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I y PG es un grupo amina protector, en presencia de un catalizador y un ligando, seguido por la eliminación del grupo amina protector; o

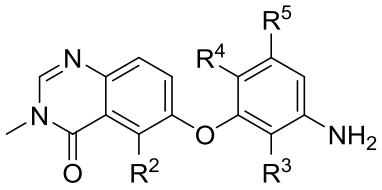
(c) para un compuesto de fórmula I en donde L es O y X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, ciclizando un compuesto que tiene la fórmula (33):



(33)

en donde X^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, con N-metilformamida en presencia de un ácido; o

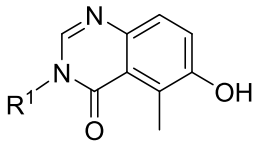
(d) para un compuesto de fórmula I en donde R^1 es metilo, L es O, X^1 es CH, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (36)



(36)

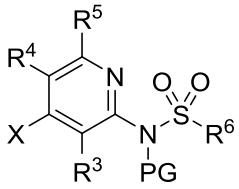
con un reactivo que tiene la fórmula R^6SO_2Cl en presencia de una base de amina, seguido por hidrólisis; o

(e) para un compuesto de fórmula I, en donde L es O, R^2 es metilo, X^1 es N, y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (38)



(38)

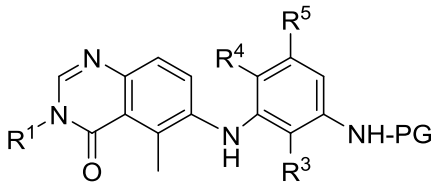
en donde R1 es como se define para fórmula I, con un compuesto que tiene la fórmula (39)



(39)

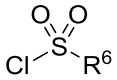
en donde X es un halógeno, PG es un grupo amina protector, y R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, en presencia de una base de carbonato alcalino, seguido por la eliminación del grupo amina protector; o

(f) para un compuesto de fórmula I en donde X^1 es CH, R^1 es metilo, y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (51)

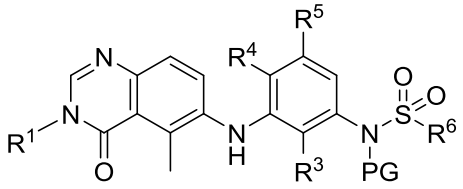


(51)

en donde X^1 es CH, R^1 es metilo, y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen para fórmula I y PG es un grupo amina protector, con un compuesto que tiene la fórmula:



en donde R6 es como se define para fórmula I en presencia de una base, para proveer un compuesto que tiene la fórmula (52)



(52)

seguido por la eliminación del grupo amina protector; y

opcionalmente formando una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "grupo amina protector" como se usa en el presente documento se refiere a un derivado de los grupos comúnmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para usar en cualquiera de los procesos descritos en el presente documento incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomo que pueden eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Ejemplos no limitantes de grupos protectores de amina son t-butiloxicarbonilo ("Boc"), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM) y p-metoxibencilo (PMB). Otros ejemplos de estos grupos y otros grupos protectores se encuentran en T. W. Greene, y otros, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

Nueva York: Wiley Interscience, 2006.

Los compuestos de fórmula I son útiles para tratar enfermedades y trastornos que pueden tratarse con un inhibidor de la quinasa BRAF, tales como enfermedades y trastornos asociados con BRAF, por ejemplo, trastornos proliferativos tales como cánceres, incluidos tumores sólidos. La capacidad de los compuestos de prueba para actuar como inhibidores de BRAF puede demostrarse mediante el ensayo descrito en el ejemplo A. Los valores de CI_{50} se muestran en la Tabla A.

En algunas modalidades, ciertos compuestos de fórmula I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, compuestos de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo, como se describe a continuación en el presente documento, exhibe una sorprendente penetración cerebral y/o CNS. Dichos compuestos son capaces de cruzar el BBB e inhibir una quinasa BRAF en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados aquí son capaces de cruzar el BBB en una cantidad terapéuticamente efectiva. Por ejemplo, el tratamiento de un sujeto con cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado con BRAF, como un cáncer del SNC asociado con BRAF) puede incluir la administración (por ejemplo, administración oral) de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o sal farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo (es decir, compuestos de fórmula II y fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) para el sujeto. Por consiguiente, en algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar un cáncer del SNC.

Como se usa en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno o afección, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad (por ejemplo, uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. Sin embargo, "tratar" o "tratamiento" también puede incluir medidas terapéuticas (por ejemplo, inhibición de la quinasa BRAF en un tumor asociado a BRAF) que empeoran temporalmente la apariencia y/o síntomas del sujeto. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratar" cuando se refieren, por ejemplo,

al tratamiento de un cáncer, no pretenden ser términos absolutos. Por ejemplo, "tratamiento del cáncer" y "tratamiento del cáncer", como se usa en un entorno clínico, pretende incluir la obtención de resultados clínicos beneficiosos o deseados y puede incluir una mejora en la condición de un sujeto que tiene cáncer. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, uno o más de los siguientes: reducción de la proliferación de (o destrucción) de células neoplásicas o cancerosas, inhibición de la metástasis de las células neoplásicas, disminución de la metástasis en un sujeto, reducción o disminución el tamaño de un tumor, el cambio en la tasa de crecimiento de uno o más tumores en un sujeto, un aumento en el período de remisión para un sujeto (por ejemplo, en comparación con una o más métrica(s) en un sujeto tener un cáncer similar que no recibe tratamiento o un tratamiento diferente, o en comparación con la(s) métrica(s) en el mismo sujeto antes del tratamiento), disminuyendo los síntomas resultantes de una enfermedad, aumentando la calidad de vida de aquellos que padecen un enfermedad (por ejemplo, evaluada mediante FACT-G o EORTC-QLQC30), disminuyendo la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar una enfermedad, retrasando la progresión de una enfermedad y/o prolongando la supervivencia de los sujetos que tienen una enfermedad. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento, por ejemplo, un aumento en la supervivencia general (SG) en comparación con un sujeto que no recibe tratamiento como se describe aquí, y/o un aumento en la supervivencia libre de progresión (PFS) en comparación con un sujeto que no recibe tratamiento como se describe en este documento.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir. En algunas modalidades, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un tumor con una mutación BRAF (un tumor asociado a BRAF) (por ejemplo, según se determina usando un ensayo o kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación BRAF (por ejemplo, según se determina usando un ensayo o kit aprobado por la agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una mutación BRAF (por

ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal usando un kit o ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas modalidades, se sospecha que el sujeto tiene un tumor asociado con BRAF. En algunas modalidades, el sujeto tiene un registro clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una mutación BRAF (y opcionalmente el registro clínico indica que el sujeto debe ser tratado con cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento). En algunas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, el sujeto humano es un sujeto pediátrico.

El término "sujeto pediátrico" como se usa en este documento se refiere a un sujeto menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir en varias subpoblaciones que incluyen: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (1 mes hasta dos años de edad); niños (dos años hasta los 12 años); y adolescentes (de 12 años a 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE, Nelson Textbook of Pediatrics, 15a Ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM y col. Rudolph’s Pediatrics, 21ª Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. Medicina pediátrica, 2ª ed. Baltimore: Williams y Wilkins; 1994. En algunas modalidades, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde 29 días hasta menos de dos años, desde dos años hasta menos de 12 años, o 12 años de edad. edad hasta los 21 años (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños). En algunas modalidades, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde 29 días hasta menos de 1 año, desde un mes hasta menos de cuatro meses, desde tres meses hasta menos de siete meses de edad, de seis meses a menos de 1 año de edad, de 1 año a menos de 2 años de edad, de 2 años a menos de 3 años, de 2 años de edad a menos de siete años, de 3 años a menos de 5 años, de 5 años a menos de 10 años, de 6 años a menos de 13 años, de 10 años de edad a menos de 15 años, o de 15 años a menos de 22 años.

En ciertas modalidades, los compuestos de fórmula I, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para prevenir enfermedades y trastornos como se define en el presente documento. El término "prevenir", como se usa en el presente documento, significa la prevención de la aparición, recurrencia o propagación, total o parcial, de la enfermedad o afección como se describe en el presente documento.

El término "asociado a BRAF" con respecto a una enfermedad o trastorno tal como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades o trastornos asociados con o que tienen una o más mutaciones de BRAF. Los ejemplos no limitantes de una enfermedad o trastorno asociado a BRAF incluyen, por ejemplo, tumores asociados a BRAF.

La frase "mutación BRAF" se refiere a una mutación genética (por ejemplo, una translocación cromosómica que da como resultado una o más mutaciones en un gen BRAF que resulta en la expresión de una proteína BRAF con una o más mutaciones puntuales en comparación con un BRAF de tipo salvaje. Los ejemplos no limitantes de mutaciones BRAF incluyen mutaciones BRAF V600, por ejemplo, V600E, V600K, V600R y V600S.

El término "tipo salvaje" describe un ácido nucleico (por ejemplo, un gen BRAF o un ARNm de BRAF) que se encuentra típicamente en un sujeto que no tiene una enfermedad o trastorno relacionado con el ácido nucleico o proteína de referencia.

El término "BRAF de tipo salvaje" describe un ácido nucleico BRAF (por ejemplo, un gen BRAF o un ARNm de BRAF) o una proteína BRAF que se encuentra en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada a BRAF, por ejemplo, un cáncer asociado a BRAF (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a BRAF y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a BRAF), o se encuentra en una célula o tejido de un sujeto que no tiene enfermedad asociada a BRAF, por ejemplo, un cáncer asociado a BRAF (y opcionalmente tampoco tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad asociada a BRAF y/o no se sospecha que tenga una enfermedad asociada a BRAF).

El término "tumor", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de tejido que surge de una proliferación celular rápida, generalmente no controlada. El tumor puede ser un tumor benigno (no canceroso) o un tumor maligno (es decir, cáncer). El tumor puede ser un tumor sólido o un tumor líquido (es decir, un tumor hematológico, también conocido como cáncer de sangre).

El término "tumor asociado a BRAF" como se usa en el presente documento se refiere a tumores asociados con o que tienen una mutación BRAF, por ejemplo, una mutación BRAF V600, por ejemplo, una mutación BRAF V600E, V600K, V600R o V600S. Los tumores asociados a BRAF incluyen tumores benignos asociados a BRAF y tumores malignos asociados a BRAF (es decir, cánceres asociados a BRAF).

El término "cáncer asociado a BRAF", como se usa en el presente documento, se refiere a cánceres asociados con o que tienen una mutación BRAF, por ejemplo, una mutación BRAF V600, por ejemplo, una mutación BRAF V600E, V600K, V600R o V600S. En el presente documento se describen ejemplos no limitantes de cánceres asociados con BRAF.

El término "agencia reguladora" se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos con el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitativo de una agencia reguladora es la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

Aquí se proporciona un método para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método a) detectar una mutación BRAF en una muestra del sujeto; y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la mutación BRAF es V600E y/o V600K y/o V600D y/o V600R. En algunas modalidades, la mutación BRAF es V600E. En algunas modalidades, la mutación BRAF es V600K.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos de uso descritos en este documento, el tumor asociado a BRAF es un tumor sólido. En algunas modalidades, el tumor es intracraneal. En algunas modalidades, el tumor es extracraneal. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos de usos descritos en este documento, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades de cualquiera de los métodos de uso descritos aquí, el cáncer es melanoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón de células pequeñas o carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer de tiroides papilar, cáncer medular de tiroides, cáncer de tiroides diferenciado, cáncer de tiroides recurrente o cáncer de tiroides diferenciado refractario), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer del SNC, cáncer de huesos, cáncer del ano, canal anal o anorecto, cáncer del ojo, cáncer de conducto biliar,

carcinoma ductal in situ, cáncer de hígado, vesícula biliar o pleura, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer de labio, cáncer de orofaringe, cáncer de nariz, cavidad nasal u oído medio, cáncer de vulva, cáncer de esófago, cuello uterino cáncer, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de hipofaringe, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de nasofaringe, cánceres del sistema nervioso periférico (por ejemplo, neuroblastoma), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de peritoneo, epiplón y mesenterio, cáncer de faringe, cáncer de próstata, cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células renales (CCR)), cáncer de intestino delgado, cáncer de tejidos blandos, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de uréter o vejiga urinaria cáncer. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario o neuroblastoma. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer extracraneal seleccionado de melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario y neuroblastoma. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es melanoma. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es cáncer de tiroides. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es cáncer de ovario. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es el neuroblastoma. En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer intracraneal (cáncer de cerebro). En alguna modalidad, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC.

El término "metástasis" es un término conocido en la técnica que se refiere a la propagación de las células cancerosas desde el lugar donde se formaron por primera vez (el sitio primario) a uno o más sitios en un sujeto (uno o más sitios secundarios). En la metástasis, las células cancerosas se desprenden del tumor original (primario), viajan a través de la sangre o el sistema linfático y forman un nuevo tumor (un tumor metastásico) en otros órganos o tejidos del cuerpo. El nuevo tumor metastásico incluye las mismas células cancerosas o similares que el tumor primario. En el sitio secundario, la célula tumoral puede proliferar y comenzar el crecimiento o colonización de un tumor secundario en este sitio distante.

El término "cáncer metastásico" (también conocido como "cáncer secundario") como se usa en este documento se refiere a un tipo de cáncer que se origina en un tipo

de tejido, pero luego se disemina a uno o más tejidos fuera del origen del cáncer (primario). El cáncer cerebral metastásico se refiere al cáncer en el cerebro, es decir, el cáncer que se originó en un tejido diferente al cerebro y se ha metastatizado en el cerebro.

En una modalidad, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno del SNC asociado a BRAF (es decir, un cáncer del SNC asociado a BRAF). El término "cáncer del SNC" o "cáncer del SNC" o como se usa indistintamente en este documento se refiere a un cáncer (es decir, un tumor maligno) del SNC, que incluye cánceres de cerebro (también conocidos como tumores intracraneales), cánceres de la columna vertebral cordón y cánceres de las meninges que rodean el cerebro y la médula espinal. El término "cáncer del SNC asociado a BRAF" se refiere al cáncer del SNC asociado o que tiene una mutación BRAF. Los cánceres del SNC incluyen cánceres cerebrales metastásicos y tumores cerebrales primarios malignos.

En una modalidad, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer cerebral metastásico asociado a BRAF. El cáncer cerebral metastásico asociado a BRAF puede ser el resultado de cualquier cáncer descrito aquí, en el que el sujeto ha desarrollado al menos una metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer de cerebro metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico, cáncer colorrectal metastásico o cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En una modalidad, el cáncer de cerebro metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En una modalidad, el cáncer cerebral metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En una modalidad, el cáncer de cerebro metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. En una modalidad, el cáncer de cerebro metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En una modalidad, el cáncer de cerebro metastásico es cáncer de tiroides metastásico. En una modalidad, el cáncer cerebral metastásico asociado a BRAF es cáncer de riñón. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral (es decir, un cáncer cerebral metastásico). En una modalidad, el cáncer es melanoma metastásico asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de ovario metastásico asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral. En

una modalidad, el cáncer es cáncer de tiroides metastásico asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es neuroblastoma asociado a BRAF con al menos una metástasis cerebral.

Las metástasis leptomeníngeas (enfermedad leptomeníngea (LMD)) representan un subconjunto de metástasis del SNC que crecen en el revestimiento del cerebro o la columna vertebral y/o en el líquido cefalorraquídeo (LCR), o carcinomatosis leptomeníngea. En los mamíferos, las meninges son la duramadre, la aracnoides y la piamadre. El LCR se encuentra en el espacio subaracnoideo entre la aracnoides y la piamadre. La aracnoides y la piamadre juntas se denominan a veces leptomeninges. Cuando se produce LMD en las leptomeninges y/o CSF que rodean la médula espinal, puede denominarse "LMD extracraneal". Cuando se produce LMD en las leptomeninges y/o CSF del cerebro, puede denominarse "LMD intracraneal". Dado que las células cancerosas LMD pueden suspenderse en el LCR, pueden propagarse rápidamente por todo el SNC. Como resultado, LMD tiene un pronóstico desfavorable, con una supervivencia típicamente medida en meses. En una modalidad, el cáncer metastásico es LMD asociado a BRAF. En una modalidad, el cáncer metastásico es LMD intracraneal asociada a BRAF. En una modalidad, el cáncer metastásico es LMD asociada a BRAF extracraneal. Los cánceres asociados a BRAF con la mayor incidencia de metástasis leptomeníngeas son el cáncer de pulmón y el melanoma. En una modalidad, el LMD asociado a BRAF es LMD derivado de metástasis de melanoma (es decir, el LMD es melanoma metastásico). En una modalidad, el LMD asociado a BRAF es LMD derivado de metástasis de cáncer colorrectal (es decir, el LMD es cáncer colorrectal metastásico). En una modalidad, el LMD asociado a BRAF es LMD derivado de metástasis de cáncer de pulmón de células no pequeñas (es decir, el LMD es cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico).

En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es un cáncer que tiene una mutación BRAF V600E, V600K, V600R y/o V600S. En una modalidad, el cáncer asociado con BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario o neuroblastoma. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario o

neuroblastoma, cada uno de los cuales tiene BRAF V600E, V600K, V600R y/o mutación V600S. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el melanoma. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el melanoma que tiene una mutación BRAF V600E o una mutación BRAF V600K. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer colorrectal. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer colorrectal que tiene una mutación BRAF V600E o una mutación BRAF V600K. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer de tiroides. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer de tiroides que tiene una mutación BRAF V600E o una mutación BRAF V600K. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer de pulmón de células no pequeñas. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer de pulmón de células no pequeñas que tiene una mutación BRAF V600E o una mutación BRAF V600K. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer de ovario. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el cáncer de ovario que tiene una mutación BRAF V600E o una mutación BRAF V600K. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el neuroblastoma. En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF que tiene un alto riesgo de metástasis es el neuroblastoma que tiene una mutación BRAF V600E o una mutación BRAF V600K.

En una modalidad, el tumor del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario asociado a BRAF. Los tumores cerebrales primarios son tumores que comienzan en el cerebro o la columna y se conocen colectivamente como gliomas. El término "glioma" se usa para describir tumores que se originan en las células gliales presentes en el SNC. De acuerdo con la clasificación de la OMS de tumores cerebrales, los gliomas se clasifican según la actividad celular y la agresividad en una escala que incluye Grado I (tumores benignos del SNC) y Grados II a IV (tumores malignos del SNC):

Glioma de grado I (astrocitoma pilocítico): generalmente ocurre en niños en el cerebelo o el tronco encefálico, y ocasionalmente en los hemisferios cerebrales, y su crecimiento es lento. Grado I puede ocurrir en adultos. Aunque son benignos (grado I de la OMS), la dificultad para curar esta enfermedad hace que su crecimiento sea maligno en

el comportamiento con altas tasas de morbilidad (Rostami, Acta Neurochir (Wien). 2017; 159 (11): 2217–2221).

Glioma de grado II (gliomas de bajo grado): incluye astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma mixto. Los gliomas de grado II generalmente ocurren en adultos jóvenes (20 a 50 años) y se encuentran con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales. Debido a la naturaleza infiltrativa de estos tumores, pueden ocurrir recurrencias. Algunos gliomas de grado II recurren y evolucionan hacia tumores más agresivos (grado III o IV).

Glioma de grado III (glioma maligno): incluye astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico y oligoastrocitoma mixto anaplásico. Los tumores de grado III son cánceres agresivos de alto grado e invaden el tejido cerebral cercano con proyecciones similares a tentáculos, lo que dificulta la extracción quirúrgica completa.

Gliomas de grado IV: incluye glioblastoma multiforme (GBM) y gliosarcoma; (GBM) es un glioma maligno. GBM es el tumor cerebral primario más agresivo y más común. El glioblastoma multiforme generalmente se propaga rápidamente e invade otras partes del cerebro, con proyecciones en forma de tentáculo, lo que dificulta la extracción quirúrgica completa. El gliosarcoma es un cáncer maligno y se define como un glioblastoma que consta de componentes gliomatosos y sarcomatosos.

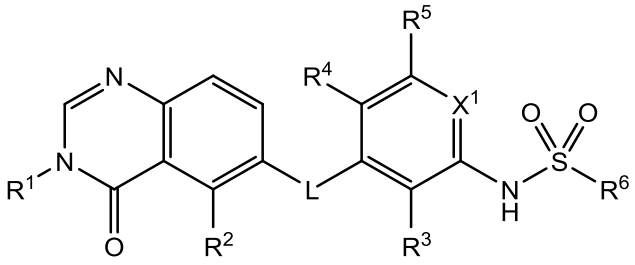
En una modalidad, el tumor cerebral primario asociado a BRAF es un glioma.

Los tumores cerebrales primarios benignos pueden causar dolor severo, daño cerebral permanente y muerte, y en algunos casos, volverse malignos. Entre los ejemplos no limitantes de tumores cerebrales primarios benignos se incluyen gliomas de grado I, craneofaringiomas papilares, meningioma (incluido el meningioma rabdoideo), tumores teratoides/rabdoides atípicos y tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNT), astrocitoma pilocítico, oligodendrogloma, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico, antrogástrico oligodendroglioma, oligoastrocitoma mixto anaplásico, astrocitoma difuso, ependimoma, un xantoastrocitoma pleomórfico (PXA), un ganglioglioma, un gliosarcoma o un ganglioglioma anaplásico. En una modalidad, el tumor asociado con BRAF es un tumor cerebral primario benigno.

En una modalidad, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del sistema nervioso periférico. En una modalidad, el cáncer del sistema nervioso periférico es neuroblastoma. En una modalidad, el cáncer es un cáncer asociado a BRAF.

Se descubrió que un subconjunto de compuestos de fórmula I, es decir, compuestos de fórmula II o sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, exhibía una penetración inesperada del cerebro y/o SNC. Dichos compuestos son capaces de cruzar el BBB e inhibir una quinasa BRAF en el cerebro y/u otras estructuras del SNC. En algunas modalidades, los compuestos de fórmula II, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son capaces de cruzar el BBB en una cantidad terapéuticamente efectiva.

En una modalidad, se provee en la presente compuestos de fórmula II



II

y sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

L es NH, u O o S;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, Ar^1, Ar^1CH_2- o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo;

R^3 es F o Cl;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl o metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6-, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, Ar^2 o R^aR^bN-;

Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3; y

R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C6, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^1 es metilo, etilo o isopropilo. En una modalidad de fórmula II, R^1 es metilo.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es deuteroalquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^1 es $-CD_3$.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es fluoroalquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^1 es 2,2,2-trifluoroetilo.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es cicloalquilo de C3-C6. En una modalidad de fórmula II, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es (cicloalquilo de C3-C6)CH2-. En una modalidad de fórmula II, R^1 es ciclopropilmetilo.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es Ar^1. En una modalidad de fórmula II, R^1 es fenilo.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es Ar^1CH_2-. En una modalidad de fórmula II, R^1 es bencilo.

En una modalidad de fórmula II, R^1 es $hetCyc^1$. En una modalidad de fórmula II, R^1 es tetrahidrofuranilo.

En una modalidad de fórmula II, R^3 es F.

En una modalidad de fórmula II, R^3 es Cl.

En una modalidad de fórmula II, R^4 es H.

En una modalidad de fórmula II, R^4 es F.

En una modalidad de fórmula II, R^4 es Cl.

En una modalidad de fórmula II, R^5 es H.

En una modalidad de fórmula II, R^5 es F.

En una modalidad de fórmula II, R^5 es Cl.

En una modalidad de fórmula II, R^5 es metilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^6 es etilo, propilo, 2-metilprop-1-ilo o 1-metilprop-1-ilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es fluoroalquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^6 es 3-fluoroprop-1-ilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es (Cyc^1)alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^6 es ciclopropilmetilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^6 es (2-metoxi)etilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es Ar^2. En una modalidad de fórmula II, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos. En una modalidad de fórmula II, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 fluoros. En una modalidad de fórmula II, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos fluoros. En una modalidad de fórmula II, R^6 es fenilo o 2,5-difluorofenilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es R^aR^bN-.

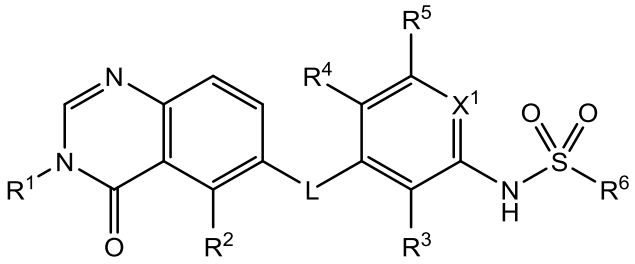
En una modalidad de fórmula II, R^6 es R^aR^bN- en donde R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula II, R^6 es N-metil-N-etilamino.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es R^aR^bN- en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos. En una modalidad de fórmula II, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos. En una modalidad de fórmula II, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 fluoros. En una modalidad de fórmula II, R^6 es R^aR^bN-, en donde R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con flúor. En una modalidad de fórmula II, R^6 es 3-fluoropirrolidinilo.

En una modalidad de fórmula II, R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6 o Ar^2.

Cualquiera de las modalidades de fórmula II mencionadas anteriormente se puede combinar entre sí.

En una modalidad, los compuestos de fórmula II incluyen compuestos de la fórmula II-A



II-A

y sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

L es NH, u O o S;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, Ar^1, Ar^1CH_2- o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo;

R^3 es F o Cl;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl o metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6-, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, Ar^2 o R^aR^bN-;

Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3; y

R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C6, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos;

donde:

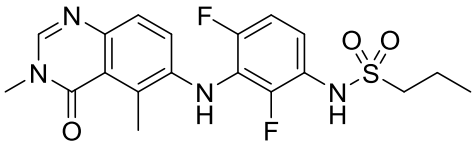
cuando L es NH, X^1 es CH y R^3 es F, entonces R^4 es F o H, R^5 es H, Cl o metilo y R^6 es alquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, Ar^2 o R^aR^bN-;

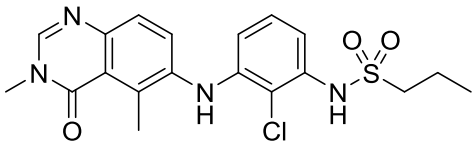
cuando L^1 es NH, X^1 es CH, R^3 es Cl, R^4 es F y R^5 es F, entonces R^6 es alquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6-, Ar^2 o R^aR^bN-, y

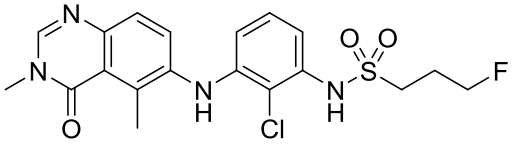
cuando L^1 es NH y X^1 es N, entonces R^3 es Cl, R^4 es Cl y R^5 es H.

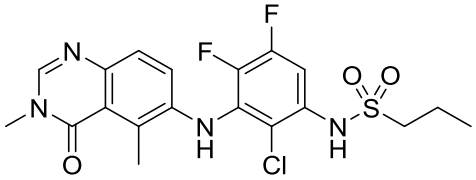
heterocíclico monocíclico saturado heterocíclico monocíclico saturado heterocíclico monocíclico saturado heterocíclico monocíclico saturado heterocíclico monocíclico saturado.

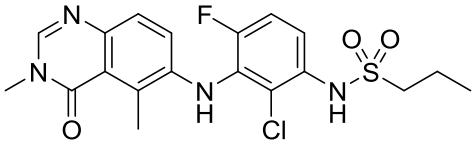
En una modalidad, los compuestos de fórmula II se seleccionan de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31 , 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71 , 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82, que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:

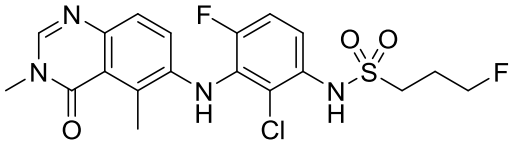


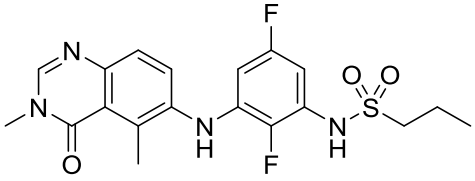


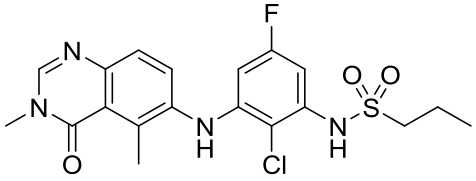


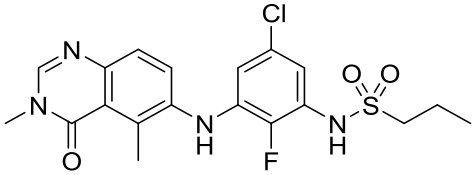


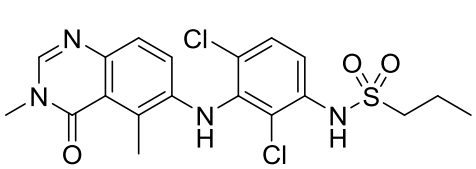


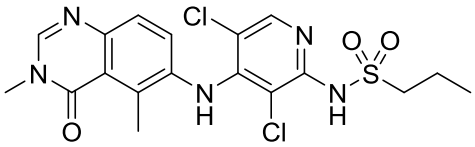


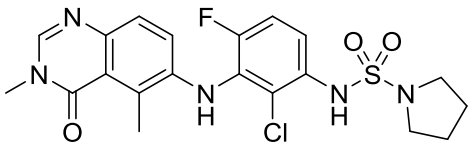


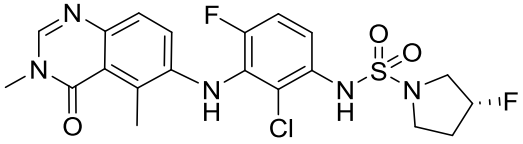


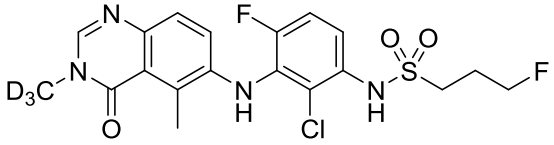


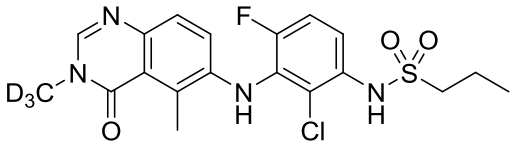


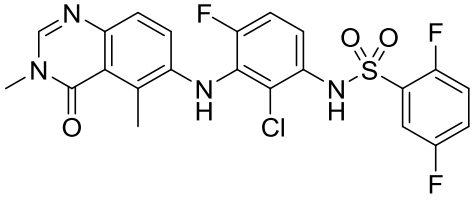


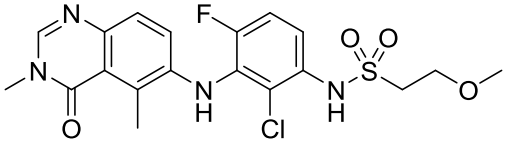


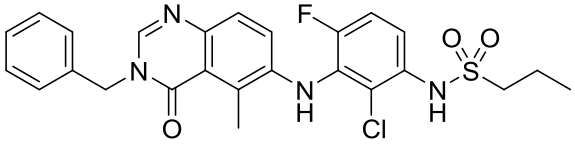


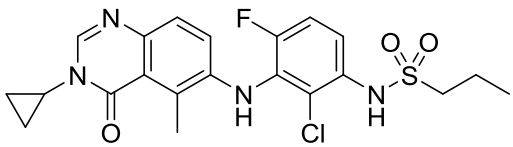


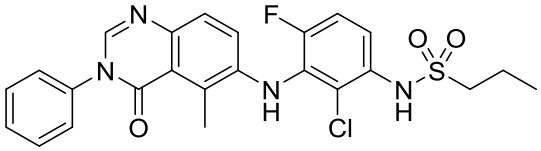


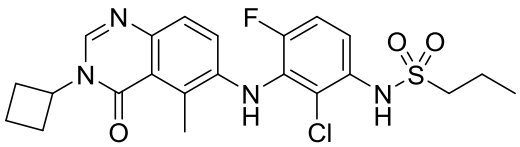


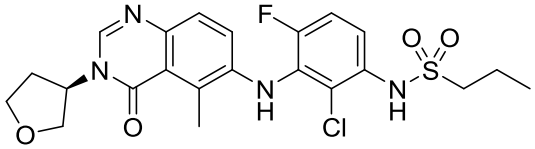


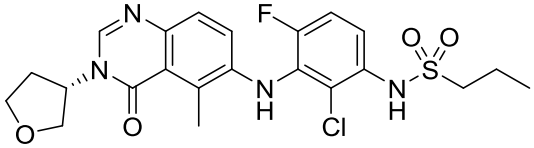


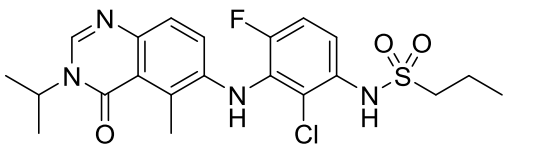


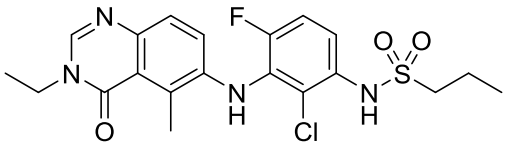
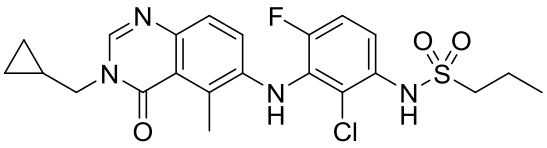
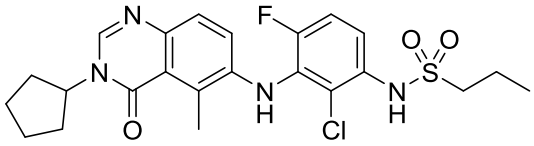
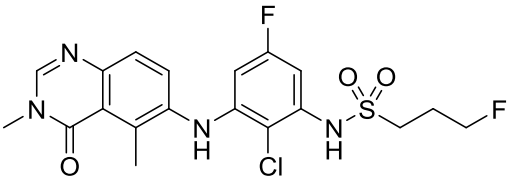
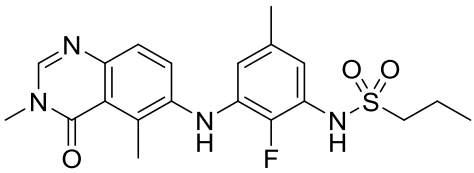
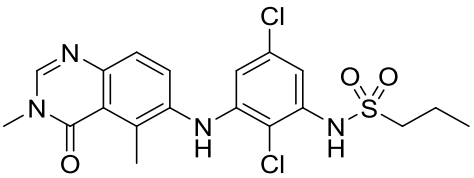
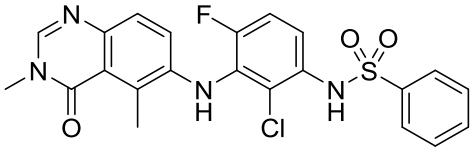
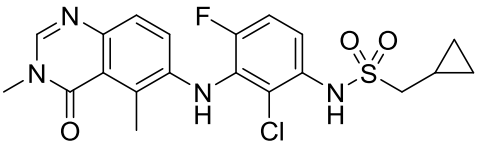
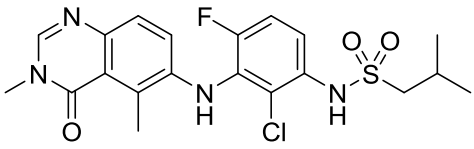
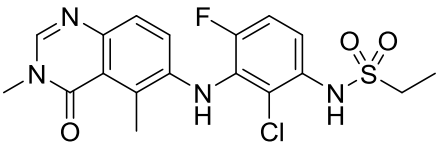
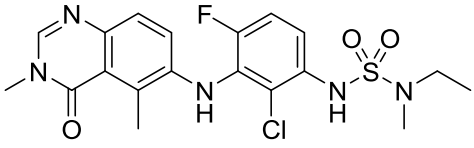
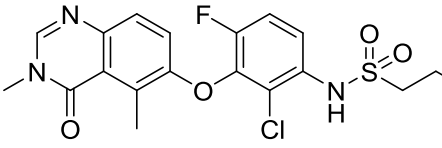
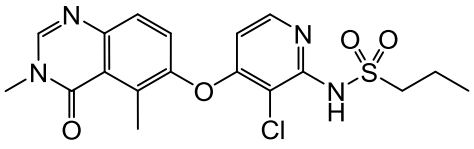
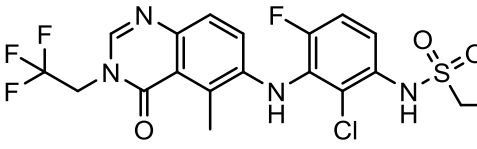


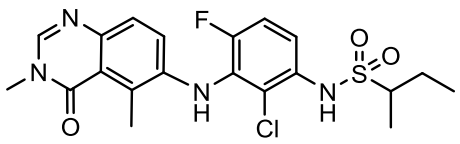
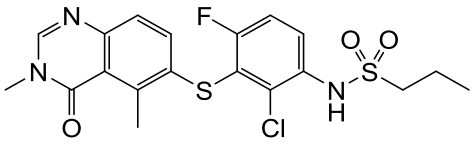
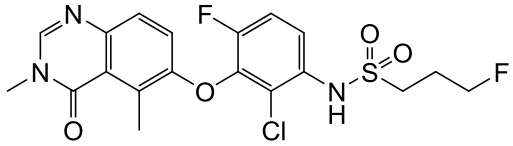
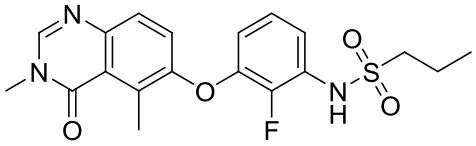
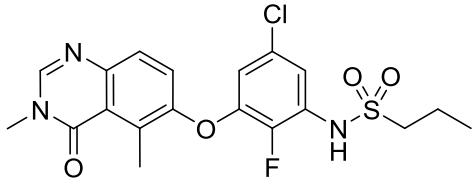
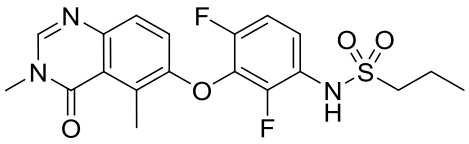
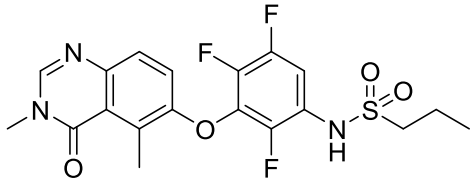
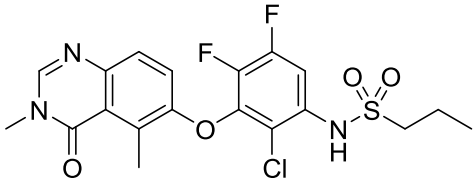
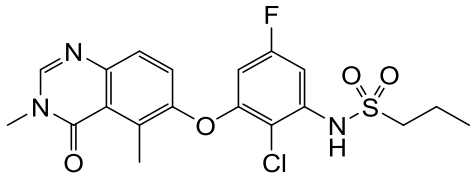
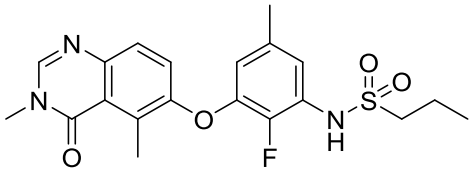
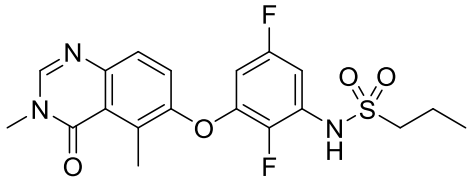
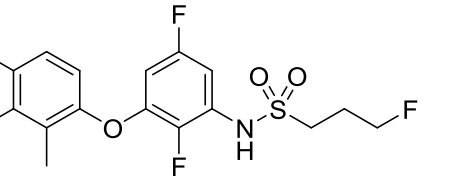
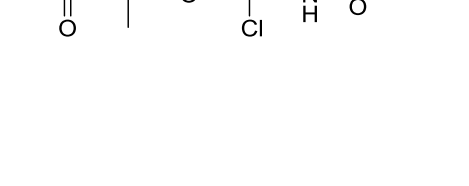
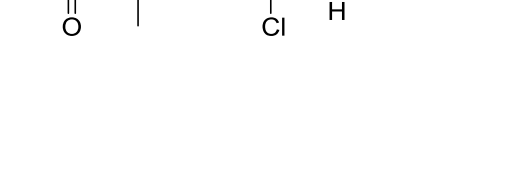
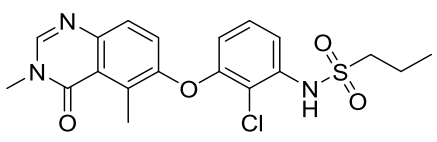
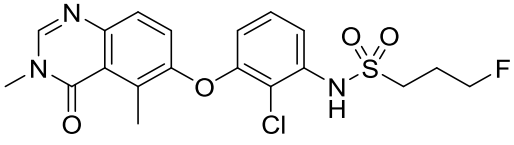


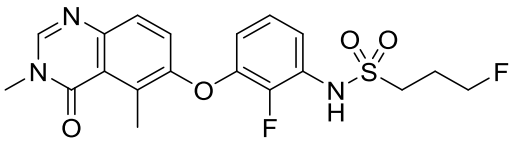




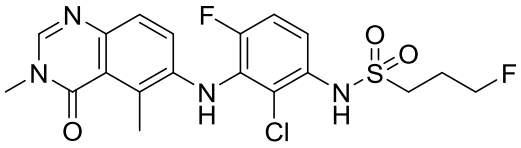




y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

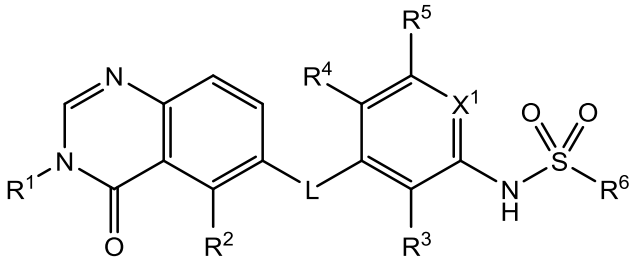


forma B anhidra.

En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 están en la forma de base libre. En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 están en la forma de sal ácida. En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 son sales de trifluoroacetato.

Se encontró que un subconjunto particular de compuestos de fórmula II, es decir, compuestos de fórmula III o sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, tenía una penetración del SNC particularmente inesperada. En una modalidad, los compuestos de fórmula III tienen una penetración cerebral particularmente inesperada.

En una modalidad, en la presente se proveen compuestos de fórmula III que tienen la fórmula:



III

y sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

L es NH u O;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6 o deuteroalquilo de C1-C6;

R^2 es metilo;

R^3 es F o Cl;

R^4 es H o F;

R^5 es H o F; y

R^6 alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6.

En una modalidad de fórmula III, L es NH.

En una modalidad de fórmula III, L es O.

En una modalidad de fórmula III, R^1 es alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula III, R^1 es metilo.

En una modalidad de fórmula III, R^1 es deuteroalquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula III, R^1 es $-CD_3$.

En una modalidad de fórmula III, R^3 es F.

En una modalidad de fórmula III, R^3 es Cl.

En una modalidad de fórmula III, R^4 es H.

En una modalidad de fórmula III, R^4 es F.

En una modalidad de fórmula III, R^5 es H.

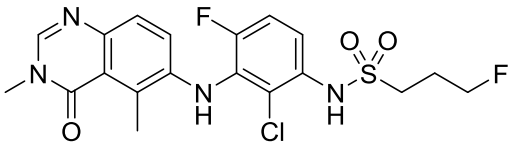
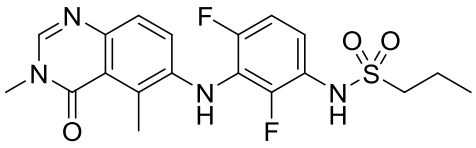
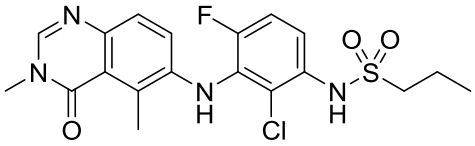
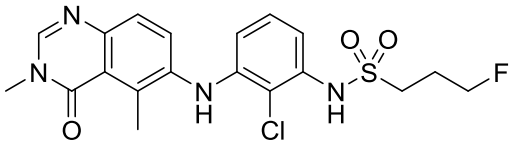
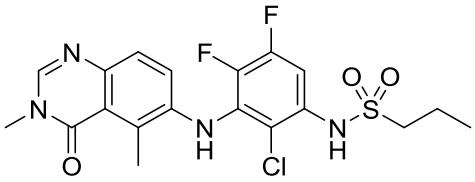
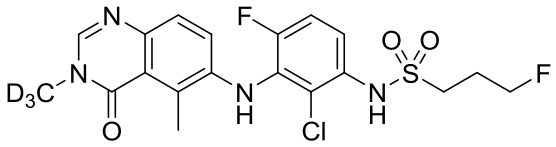
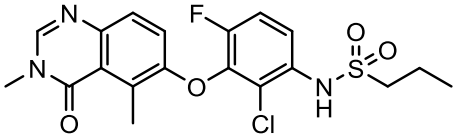
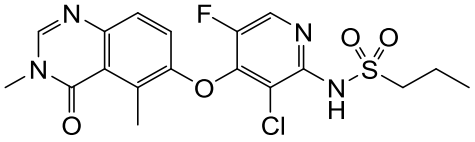
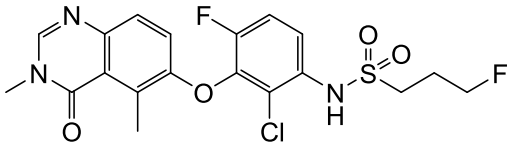
En una modalidad de fórmula III, R^5 es F.

En una modalidad de fórmula III, R^6 es alquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula III, R^6 es etilo. En una modalidad de fórmula III, R^6 es propilo.

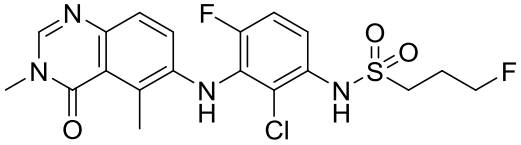
En una modalidad de fórmula III, R^6 es fluoroalquilo de C1-C6. En una modalidad de fórmula III, R^6 es 3-fluoropropilo.

Cualquiera de las modalidades de fórmula III mencionadas anteriormente se puede combinar entre sí.

En una modalidad, los compuestos de fórmula III incluyen los compuestos de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82, que tienen las siguientes estructuras, respectivamente:

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y

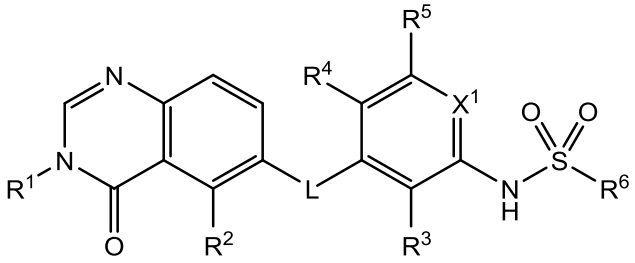


forma B anhidra.

En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 están en forma de base libre. En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 están en forma de sal ácida. En una modalidad, los compuestos de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 son sales de trifluoroacetato. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III

es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82.

En una modalidad, los compuestos de fórmula III incluyen compuesto de fórmula III-A que tienen la fórmula:



III-A

y sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

L es NH u O;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6 o deuteroalquilo de C1-C6;

R^2 es metilo;

R^3 es F o Cl;

R^4 es H o F;

R^5 es H o F; y

R^6 alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6;

en donde cuando R^3 es F y R^4 es F, entonces R^5 es H y R^6 es alquilo de C1-C6, y

cuando R^3 es Cl, R^4 es F y R^5 es F, entonces R^6 es alquilo de C1-C6.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula II o fórmula III y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en el presente documento también pueden usarse para tratar tumores del SNC asociados a BRAF. Por ejemplo, el tratamiento de un sujeto con un tumor del SNC asociado a BRAF puede incluir la administración (por ejemplo, administración oral) de un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF tiene una mutación BRAF V600. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF tiene una mutación BRAF V600E y/o V600K y/o V600D y/o V600R. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF tiene una mutación BRAF V600E. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF tiene una mutación BRAF V600K. En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado previamente con una o más terapias contra el cáncer, por ejemplo, un agente contra el cáncer, cirugía y/o radioterapia, por ejemplo, como se describe a continuación. En algunas modalidades, el sujeto se trata con un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una o más otras terapias contra el cáncer, por ejemplo, un agente contra el cáncer, cirugía y/o radioterapia, por ejemplo, como se describe a continuación. En algunas modalidades, el sujeto se trata con una o más terapias contra el cáncer, por ejemplo, un agente contra el cáncer, cirugía y/o radioterapia después de la administración de un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como descrito a continuación.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el tumor es un tumor del SNC asociado con BRAF y el método incluye administrar un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor del SNC. En algunas modalidades, el tumor del SNC asociado a BRAF es un tumor del SNC maligno (cáncer del SNC). En algunas modalidades, el tumor maligno del SNC es un cáncer metastásico del SNC. En algunas modalidades, el cáncer del SNC metastásico se selecciona de melanoma metastásico, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, cáncer de tiroides metastásico y cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer

metastásico del SNC es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer del SNC metastásico es cáncer colorrectal. En algunas modalidades, el cáncer metastásico del SNC es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer del SNC metastásico es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico del SNC es cáncer metastásico de ovario. En algunas modalidades, el tumor del SNC asociado a BRAF es LMD. En algunas modalidades, el LMD es intracraneal. En algunas modalidades, el LMD es extracraneal. En algunas modalidades, el LMD es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el LMD se selecciona de melanoma metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, la LMD es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el LMD es cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario. En algunas modalidades, el tumor cerebral primario es un glioma de grado 2. En algunas modalidades, el tumor cerebral primario es un glioma de grado 3. En algunas modalidades, el tumor cerebral primario es un glioma de grado 4. En algunas modalidades, el tumor del SNC asociado a BRAF es un tumor benigno. En algunas modalidades, el tumor benigno del SNC es un craneofaringioma papilar, un meningioma (incluido el meningioma rabdoideo), un tumor teratoideo/rabdoideo atípico o un tumor neuroepitelial disembrioplásico (DNT). En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables y el ejemplo 82.

La capacidad de determinar si un compuesto puede ser adecuado para tratar un cáncer del SNC puede determinarse, por ejemplo, identificando si el compuesto es un sustrato de un transportador de flujo de salida y/o midiendo la permeabilidad celular y/o midiendo la sangre libre a libre de plasma, como se describe en este documento.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, exhiben una alta permeabilidad celular. Los métodos para determinar la permeabilidad de un compuesto de fórmula II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo pueden determinarse de acuerdo con el ensayo descrito en el ejemplo B, y los coeficientes de

permeabilidad para los compuestos de fórmula I, II y III se proporcionan en tabla B1.

Ciertos compuestos de fórmula I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos, es decir, compuestos de fórmula II, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o compuestos de fórmula III, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, exhiben bajo flujo de salida. Los métodos in vitro para evaluar si los compuestos de fórmula II, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o la fórmula III, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son sustratos para los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp o resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1)) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) se describen en el ejemplo B, y las proporciones de flujo de salida de los compuestos de fórmula II se proporcionan en la tabla B3. En una modalidad, los compuestos de fórmula II y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, o la fórmula III y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una relación de flujo de salida de ≤ 3.0 cuando se analizan en células que expresan P-gp. En una modalidad, los compuestos de fórmula II y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, que tienen una relación de flujo de salida de ≤ 3.0 cuando se prueban en células que expresan P-gp, se seleccionan de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y ejemplo 81-86. En una modalidad, los compuestos de fórmula II y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, o fórmula III y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, tienen una relación de flujo de salida de ≤ 3.0 cuando se analizan en células que expresan P-gp y una relación de flujo de salida de ≤ 4.5 cuando se prueba en células que expresan BCRP. En una modalidad, los compuestos de fórmula II y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, o fórmula III y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, que tienen una relación de flujo de salida de ≤ 3.0 cuando se analizan en células que expresan P-gp y una relación de flujo de salida de ≤ 3.0 cuando se prueban en células que expresan BCRP se seleccionan de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32 , 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 81-86.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula II y sus sales y solvatos

farmacéuticamente aceptables, o la fórmula III y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, exhiben proporciones de cerebro a medio/alto (sin unir)/plasma (sin unir) altas relaciones cerebro/plasma libre). La capacidad de un compuesto de fórmula II y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para penetrar el BBB de un sujeto (por ejemplo, un humano) puede determinarse en un animal adecuado. modelo (por ejemplo, un roedor, como un mouse). Por ejemplo, la capacidad de ciertos compuestos de fórmula III para penetrar el BBB en ratones se determinó mediante la evaluación de la relación de concentración plasmática libre de cerebro a libre (B/P libre) en ratones, por ejemplo, como se describe en el ejemplo C, y las proporciones de plasma libre de cerebro a libre se proporcionan en la tabla C2. Las relaciones de plasma libre de cerebro a libre superiores a 0.3 son evidencia de un grado significativo de penetración libre del SNC.

Por consiguiente, en algunas modalidades, los métodos de la presente invención incluyen métodos para tratar un cáncer del SNC asociado a BRAF en un sujeto que lo necesita. En una modalidad, el método incluye la administración de un compuesto de fórmula III y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéuticamente del mismo como se describe en el presente documento, de modo que al menos una porción del compuesto de fórmula III penetra en el BBB, como se demuestra en un modelo animal adecuado. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.3 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.35 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.4 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.45 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.5 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.55 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos

aproximadamente 0.6 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.65 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.7 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.75 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.8 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.85 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.9 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 0.95 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.0 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.0 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.1 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.2 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.3 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.4 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.5 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas

modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.6 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. En algunas modalidades, la relación cerebro/plasma del fármaco total es al menos aproximadamente 1.7 después de la administración (por ejemplo, administración oral o intravenosa) a un sujeto. Cabe señalar que el porcentaje de un compuesto que penetra en el BBB se calcula en función del área bajo la curva de concentración-tiempo para un período de tiempo determinado (AUC_{0-t}) en el cerebro frente al plasma. En consecuencia, los porcentajes representan una relación de concentraciones. Es decir, si (AUC_{0-24h}) para un compuesto es 20 ng/ml en el cerebro y 80 ng/ml en el plasma, entonces el porcentaje del compuesto que penetra en el BBB es del 20% (20 ng/ml en el cerebro dividido por la concentración total de (20 ng/ml + 80 ng/ml) (es decir, una relación cerebro-plasma de 0.20). En algunas modalidades, los porcentajes se calculan en base al área bajo la curva de concentración-tiempo para el período de tiempo desde t=0 (tiempo de dosificación) hasta el último punto de concentración cuantificable, es decir, ($AUC_{0-último}$).

Se han identificado mutaciones en el gen BRAF en melanomas malignos, carcinomas papilares de tiroides, carcinomas colorrectales, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPNM) y carcinomas de ovario y tumores metastásicos de los mismos, y en tumores cerebrales primarios (Davies H., y otros, Nature 417 (6892):949-954, 2002). Por ejemplo, se han observado mutaciones BRAF en numerosos tumores metastásicos del SNC, incluidas las metástasis cerebrales de melanoma (Flaherty KT, y otros, Nat Rev Cancer (2012) 12(5):349–61), metástasis cerebrales de cánceres colorrectales y metástasis cerebrales de cáncer de pulmón de células no pequeñas (Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol (2014) 27(6):689-696), cáncer de tiroides papilar (Kim, WW y otros, J Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 47:4, 1-6) y cáncer de ovario (Grisham RN., y otros, Cancer. 2013; 119:548–554).

También se han observado mutaciones BRAF en tumores cerebrales malignos primarios, incluidos gliomas de grado IV, por ejemplo, glioblastomas y gliosarcomas, astrocitomas anaplásicos (tumores de alto grado) y gangliogliomas anaplásicos de grado III de la OMS (Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol (2014) 27(6):689-696); Schindler y col. (Acta Neuropathol 121(3):397-405, 2011); Behling y col. (Diagn Pathol 11(1):55, 2016)), en poblaciones pediátricas y adultas.

También se han observado mutaciones BRAF en tumores cerebrales primarios benignos, por ejemplo, en astrocitomas de grado II de la OMS, xantoastrocitomas

pleomórficos de grado II de la OMS (PXA), xantoastrocitomas pleomórficos con anaplasia, astrocitoma pilocítico (PA), craneofaringiomas papilares, astrogloma, astiloglometomas, astroglomas, ganglio tumores teratoides/rabdoides atípicos, meningiomas rabdoides (Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol (2014) 27(6):689-696; Schindler y otros (Acta Neuropathol 121(3):397-405, 2011); Behling y otros (Diagn Pathol 11(1):55, 2016); (Behling y otros, Diagn Pathol 11(1):55, 2016; Brastianos y otros, Nat Genet 46(2):161-165, 2014; Dougherty y otros, Neuro Oncol 12(7):621-630, 2010; Lehman y otros, Neuro Oncol 19(1):31-42, 2017; Mordechai y otros, Pediatr Hematol Oncol 32(3):207-211, 2015; Myung y otros, Transl Oncol 5(6):430-436, 2012; Schindler y otros, Acta Neuropathol 121(3):397-405, 2011)), en pediatría y adultos poblaciones.

Las mutaciones BRAF también se han detectado en neuroblastomas recurrentes (Eleveld, TF, y otros, Nat Genet 47(8):864-871, 2015). El neuroblastoma es un tumor pediátrico del sistema nervioso periférico. La mayoría de los sujetos con neuroblastoma tienen tumores que inicialmente responden a la quimioterapia, pero una gran proporción de los sujetos experimentarán recaídas resistentes a la terapia.

Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto diagnosticado o identificado con un tumor asociado a BRAF, por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF ejemplares descritos en el presente documento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento. En algunas modalidades, el sujeto que ha sido identificado o diagnosticado con un tumor asociado a BRAF mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA para identificar la mutación BRAF en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto o realizando cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en este documento. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. Por ejemplo, el tumor asociado a BRAF puede ser un cáncer que incluye una o más mutaciones de BRAF (por ejemplo, V600E y/o V600K). En algunas modalidades, un compuesto de fórmula I se selecciona de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC

asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas realizaciones, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III

es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporcionan métodos para tratar un tumor en un sujeto que lo necesita, que comprende: (a) detectar un tumor asociado a BRAF en el sujeto; y (b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades de estos métodos, el tumor es un tumor benigno asociado a BRAF. En algunas modalidades de estos métodos, el tumor es un tumor maligno asociado a BRAF. En algunas modalidades de estos métodos, el tumor es un tumor maligno asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores malignos asociados a BRAF descritos en este documento), y el método incluye además administrar al sujeto una o más terapias anticancerosas adicionales, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial del tumor) y/o radioterapia y/o un agente anticancerígeno. En algunas modalidades de estos métodos, el tumor es un tumor benigno asociado a BRAF, por ejemplo, un tumor benigno del SNC asociado a BRAF, y el método incluye además administrar al sujeto una o más terapias adicionales contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, en resección menos parcial del tumor) y/o radioterapia y/o un agente anticancerígeno. En algunas modalidades, se determina que el sujeto tiene un tumor asociado a BRAF mediante el uso de una prueba o ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA para identificar una mutación BRAF en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto (por ejemplo, una biopsia de tejido o líquido) o realizando cualquiera de los ejemplos no limitantes de ensayos descritos en este documento. En algunas modalidades, la prueba o ensayo se proporciona como un kit. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC

asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF que incluye realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar que el sujeto tiene un tumor que tiene una mutación BRAF y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para el sujeto determinado que tiene una mutación BRAF. En algunas modalidades de estos métodos, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF), y el método incluye además administrar al sujeto una o más terapias anticancerígenas, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En algunas modalidades de estos métodos, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente contra el cáncer. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de tener un tumor asociado a BRAF, un sujeto que presenta uno o más síntomas de un tumor asociado a BRAF, o un sujeto que tiene un riesgo elevado de desarrollar un tumor asociado a BRAF. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de próxima generación, secuenciación de pirosis, inmunohistoquímica o análisis FISH separado. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas modalidades, la biopsia es una biopsia de tejido. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer del SNC y la biopsia es una biopsia líquida (por ejemplo, LCR). En alguna modalidad, el cáncer es un cáncer del SNC y la biopsia es una biopsia de tejido (por ejemplo, una muestra de tumor obtenida durante una cirugía tradicional o una biopsia con aguja estereotáctica, por ejemplo, una biopsia con necesidad estereotáctica guiada por tomografía computarizada o resonancia magnética). En este documento se describen ensayos adicionales no limitantes que pueden usarse en estos métodos. También se conocen ensayos adicionales en la técnica. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir,

un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporciona un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para usar en el tratamiento de un tumor asociado a BRAF en un sujeto identificado o diagnosticado con un tumor asociado a BRAF a través de un paso de realizar un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar que el sujeto tiene una mutación BRAF, donde la presencia de una mutación BRAF identifica que el sujeto tiene un tumor asociado a BRAF. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto identificado o diagnosticado con un tumor asociado a BRAF mediante un paso de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación BRAF identifica que el sujeto tiene un tumor asociado a BRAF. Algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento incluyen además registrar en el registro clínico del sujeto (por ejemplo, un medio legible por computadora) que se determina que el sujeto tiene una mutación BRAF a través de la realización del ensayo, se le debe administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, el ensayo utiliza secuenciación de próxima generación, secuenciación de pirosis, inmunohistoquímica o análisis FISH separado. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, un kit aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas

modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporciona un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el

tratamiento de un tumor asociado a BRAF en un sujeto que lo necesite o un sujeto identificado o diagnosticado como tener un tumor asociado a BRAF. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto identificado o diagnosticado con un tumor asociado a BRAF. En algunas modalidades, se identifica o diagnostica a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF mediante el uso de un kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA, para identificar una mutación BRAF en un sujeto o una muestra de biopsia del sujeto. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende el uso de un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende el uso de un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende el uso de un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende el uso de un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal,

solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en este documento, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un tumor con una mutación BRAF. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en este documento, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación BRAF. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en este documento, el sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores que es positivo para una mutación BRAF. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos aquí, el sujeto puede ser un sujeto cuyo tumor(es) tiene una mutación BRAF. En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en este documento, se sospecha que el sujeto tiene un tumor asociado a BRAF. En algunas modalidades, en este documento se proporcionan métodos para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que necesita dicho tratamiento, comprendiendo el método a) detectar una mutación BRAF; y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente

aceptable del mismo. En algunas modalidades, la mutación BRAF se determina usando un ensayo o kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, la mutación BRAF es BRAF V600E o BRAF V600K. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado con BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en este documento, el sujeto tiene un registro clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una o más mutaciones BRAF. En algunas modalidades, el registro clínico indica que el sujeto debe tratarse con uno o más de los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones proporcionadas en el presente documento. En algunas modalidades, la mutación BRAF se determina usando un ensayo o kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En

una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporcionan métodos para tratar un sujeto que incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una mutación BRAF. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene una mutación BRAF. Algunas modalidades de estos métodos y usos pueden incluir además: un paso para realizar un ensayo (por ejemplo, un ensayo in vitro) en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación BRAF y registrar la información en la clínica del sujeto archivo (por ejemplo, un medio legible por computadora) que el sujeto ha sido identificado por tener una mutación BRAF. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo in vitro. Por ejemplo, un ensayo que utiliza secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica o análisis de FISH separados. En algunas modalidades, el ensayo es un kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el

método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo . En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una

modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporciona aquí un método de tratamiento de un sujeto. En algunas modalidades, el método incluye realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación BRAF. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto determinado que tiene una mutación BRAF una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una mutación BRAF mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otra terapia contra el cáncer. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un

tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporciona aquí un método de tratamiento de un sujeto. En algunas modalidades, el método incluye realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación BRAF. En algunas de tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto determinado que tiene una mutación BRAF una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el método incluye determinar que un sujeto tiene una mutación

BRAF mediante un ensayo realizado en una muestra obtenida del sujeto. En tales modalidades, el método también incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas modalidades de estos métodos incluyen además administrar al sujeto otra terapia contra el cáncer. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de

fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporcionan en el presente documento métodos para seleccionar un tratamiento para un sujeto, en donde los métodos incluyen un paso de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene una mutación BRAF, e identificar o diagnosticar a un sujeto que se determina que tiene un mutación BRAF por tener un tumor asociado a BRAF. Algunas modalidades incluyen además administrar el tratamiento seleccionado al sujeto identificado o diagnosticado que tiene un tumor asociado a BRAF. Por ejemplo, el tratamiento seleccionado puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto identificado o diagnosticado con un tumor asociado a BRAF. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo in vitro. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de próxima generación, la inmunohistoquímica o el análisis FISH separado. En algunas modalidades, el ensayo es un kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente

aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III

es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

También se proporcionan métodos para seleccionar un sujeto para tratamiento, en donde los métodos incluyen seleccionar, identificar o diagnosticar un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF, y seleccionar el sujeto para tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, identificar o diagnosticar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF puede incluir un paso de realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar que el sujeto tiene una mutación BRAF, e identificar o diagnosticar a un sujeto que se determinó que tiene una mutación BRAF por tener un tumor asociado a BRAF. En algunas modalidades, el método de selección de un sujeto para el tratamiento puede usarse como parte de un estudio clínico que incluye la administración de varios tratamientos de un tumor asociado a BRAF. En algunas modalidades, el ensayo es un ensayo in vitro. Por ejemplo, un ensayo que utiliza la secuenciación de próxima generación, la inmunohistoquímica o el análisis FISH separado. En algunas modalidades, el ensayo es un kit aprobado por la agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA. En algunas modalidades, el ensayo es una biopsia líquida. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal

metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es DML intracraneal o DML extracraneal. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 4 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 63 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 67 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III es el ejemplo 82. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en este

documento, un ensayo utilizado para determinar si el sujeto tiene una mutación BRAF usando una muestra de un sujeto puede incluir, por ejemplo, secuenciación de próxima generación, inmunohistoquímica, microscopía de fluorescencia, análisis FISH separado, Transferencia Southern, transferencia Western, análisis FACS, transferencia Northern y amplificación basada en PCR (por ejemplo, RT-PCR y RT-PCR cuantitativa en tiempo real). Como es bien conocido en la técnica, los ensayos se realizan típicamente, por ejemplo, con al menos una sonda de ácido nucleico marcada o al menos un anticuerpo marcado o fragmento de unión a antígeno de la misma. Los ensayos pueden utilizar otros métodos de detección conocidos en la técnica para detectar una mutación BRAF. En algunas modalidades, la muestra es una muestra biológica o una muestra de biopsia (por ejemplo, una muestra de biopsia embebida en parafina) del sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto sospechoso de tener un tumor asociado a BRAF, un sujeto que tiene uno o más síntomas de un tumor asociado a BRAF, y/o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar un tumor asociado a BRAF).

En algunas modalidades, la biopsia es una biopsia tumoral (por ejemplo, una muestra de tumor obtenida durante una cirugía tradicional o una biopsia con aguja estereotáctica, por ejemplo, una biopsia estereotáctica necesitada guiada por tomografía computarizada o resonancia magnética). Los métodos de biopsia de tejido se pueden usar para detectar la carga tumoral total y/o la mutación BRAF.

En algunas modalidades, la mutación BRAF puede identificarse usando una biopsia líquida (denominada de manera diversa biopsia de fluido o biopsia de fase fluida). Véase, por ejemplo, Karachialiou y otros, "Las biopsias líquidas en tiempo real se convierten en una realidad en el tratamiento del cáncer", Ann. Transl. Med., 3(3):36, 2016. Los métodos de biopsia líquida se pueden usar para detectar la carga tumoral total y/o la mutación BRAF. Las biopsias líquidas pueden realizarse en muestras biológicas obtenidas con relativa facilidad de un sujeto (por ejemplo, mediante una simple extracción de sangre) y generalmente son menos invasivas que los métodos tradicionales utilizados para detectar la carga tumoral y/o la mutación BRAF. En algunas modalidades, las biopsias líquidas pueden usarse para detectar la presencia de una mutación BRAF en una etapa más temprana que los métodos tradicionales. En algunas modalidades, la muestra biológica a utilizar en una biopsia líquida puede incluir, LCR, sangre, plasma, orina, saliva, esputo, lavado broncoalveolar, bilis, líquido linfático, líquido quístico, heces, ascitis y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, se puede usar una biopsia

líquida para detectar células tumorales circulantes (CTC). En algunas modalidades, se puede usar una biopsia líquida para detectar ADN libre de células. En algunas modalidades, el ADN libre de células detectado usando una biopsia líquida es ADN tumoral circulante (ADNc) derivado de células tumorales. El análisis de ADNc (por ejemplo, utilizando técnicas de detección sensibles como, sin limitación, secuenciación de próxima generación (NGS), PCR tradicional, PCR digital o análisis de microarrays) puede usarse para identificar una mutación BRAF.

En algunas modalidades, una mutación BRAF identificada usando una biopsia líquida también está presente en una célula cancerosa que está presente en el sujeto (por ejemplo, en un tumor). En algunas modalidades, cualquiera de los tipos de mutaciones BRAF puede detectarse usando una biopsia líquida. En algunas modalidades, una mutación genética identificada mediante una biopsia líquida se puede usar para identificar al sujeto como candidato para un tratamiento particular. Por ejemplo, la detección de una mutación BRAF en el sujeto puede indicar que el sujeto responderá a un tratamiento que incluye la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Carga tumoral", también conocida como "carga tumoral", se refiere a la cantidad total de material tumoral distribuido por todo el cuerpo. La carga tumoral se refiere al número total de células cancerosas o el tamaño total de los tumores, en todo el cuerpo, incluidos los ganglios linfáticos y el hueso estrecho. La carga tumoral se puede determinar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, midiendo las dimensiones de los tumores al extraerlos del sujeto, por ejemplo, usando calibradores, o mientras están en el cuerpo utilizando técnicas de imagen, por ejemplo, imágenes de resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT), TC multidetector (TCMD), tomografía por emisión de positrones (PET), rayos X, ultrasonido o gammagrafía ósea.

El término "tamaño tumoral" se refiere al tamaño total del tumor que puede medirse como la longitud y el ancho de un tumor. El tamaño del tumor puede determinarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, tales como, midiendo las dimensiones de los tumores al extraerlos del sujeto, por ejemplo, usando calibradores, o mientras está en el cuerpo usando técnicas de imagen, por ejemplo, resonancias magnéticas, gammagrafía ósea, ultrasonido o tomografía computarizada.

Las biopsias líquidas se pueden realizar en múltiples ocasiones durante un curso

de diagnóstico, un ciclo de monitoreo y/o un ciclo de tratamiento para determinar uno o más parámetros clínicamente relevantes que incluyen, entre otros, la progresión de la enfermedad o la eficacia de un tratamiento, después administrando un tratamiento al sujeto. Por ejemplo, una primera biopsia líquida se puede realizar en un primer punto de tiempo y una segunda biopsia líquida se puede realizar en un segundo punto de tiempo durante un curso de diagnóstico, un curso de monitorización y/o un curso de tratamiento. En algunas modalidades, el primer punto de tiempo puede ser un punto de tiempo antes de diagnosticar un sujeto con una enfermedad (por ejemplo, cuando el sujeto está sano), y el segundo punto de tiempo puede ser un punto de tiempo después de que el sujeto haya desarrollado la enfermedad (por ejemplo, el segundo punto de tiempo puede usarse para diagnosticar al sujeto con la enfermedad). En algunas modalidades, el primer punto de tiempo puede ser un punto de tiempo antes de diagnosticar un sujeto con una enfermedad (por ejemplo, cuando el sujeto está sano), después de lo cual el sujeto es monitoreado, y el segundo punto de tiempo puede ser un punto de tiempo después del monitoreo el tema. En algunas modalidades, el primer punto de tiempo puede ser un punto de tiempo después de diagnosticar a un sujeto con una enfermedad, después de lo cual se administra un tratamiento al sujeto, y el segundo punto de tiempo puede ser un punto de tiempo después de que se administra el tratamiento; en tales casos, el segundo punto de tiempo puede usarse para evaluar la eficacia del tratamiento (por ejemplo, si las mutaciones genéticas detectadas en el primer punto de tiempo se reducen en abundancia o son indetectables). En algunas modalidades, un tratamiento para ser administrado a un sujeto puede incluir un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse solo o en combinación con una o más formas diferentes de tratamiento para tratar a un sujeto con un tumor maligno. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden usar en combinación con una o más terapias anticancerígenas adicionales, por ejemplo cirugía, radioterapia y/o un agente anticanceroso que funciona mediante lo mismo o por un mecanismo de acción diferente. En una modalidad, el tratamiento de un sujeto que tiene un tumor maligno asociado a BRAF con un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación

con una o más terapias adicionales, por ejemplo, cirugía , radioterapia, y/o un agente anticancerígeno, pueden tener una mayor eficacia terapéutica en comparación con el tratamiento del mismo sujeto o un sujeto similar con un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable como monoterapia.

Por consiguiente, en una modalidad, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos en este documento) que incluyen: administrar al sujeto (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como monoterapia, o (ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo en combinación con una o más terapias adicionales contra el cáncer. En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra una segunda terapia anticancerígena durante dicho período de tiempo. En una modalidad, la segunda terapia anticancerígena es un segundo agente anticancerígeno.

También se proporciona aquí un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en combinación con una terapia anticancerosa adicional. También se proporciona en el presente documento una terapia anticancerosa adicional para uso en combinación con un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona en la presente memoria un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de un tumor asociado a BRAF mediante la administración conjunta con una terapia adicional contra el cáncer. También se proporciona en el presente documento una terapia anticancerígena adicional para usar en el tratamiento de un tumor asociado a BRAF mediante la administración conjunta con un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo

farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, al sujeto se le administra una o más terapias contra el cáncer que no sean un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la una o más terapias contra el cáncer se seleccionan de cirugía y/o radioterapia, y/o un agente contra el cáncer que funciona por el mismo o por un mecanismo de acción diferente. Por ejemplo, en algunas modalidades, un sujeto que lo necesite puede someterse a una resección al menos parcial del tumor antes de la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tratamiento por resección al menos parcial del tumor reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) ocurre antes de la administración de una o más dosis de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que lo necesite puede someterse a radioterapia antes de la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que lo necesite puede someterse a un tratamiento con uno o más agentes anticancerígenos que no sean un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo antes de la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer que es refractario o intolerante a la terapia previa.

Por consiguiente, en algunas modalidades proporcionadas en el presente documento se describen métodos para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF, que comprende (i) administrar una o más terapias anticancerígenas a dicho sujeto durante un período de tiempo, y (ii) después de (i), administrar (a) un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, como monoterapia o (b) un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo, en combinación con una o más terapias adicionales contra el cáncer.

En algunas modalidades, se puede administrar un compuesto de fórmula I, fórmula

II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de la administración de una o más terapias contra el cáncer (por ejemplo cirugía, radioterapia, y/o un agente anticancerígeno que funciona por el mismo o por un mecanismo de acción diferente) para tratar a un sujeto con el tumor. Por ejemplo, en algunas modalidades, un sujeto que lo necesite puede someterse a una resección al menos parcial del tumor después de la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que lo necesite puede someterse a radioterapia después de la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que lo necesite puede someterse a un tratamiento con un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes de la administración de un compuesto de uno o más agentes anticancerígenos distintos de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidades, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En consecuencia, en algunas modalidades proporcionadas en el presente documento se describen métodos para tratar un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF, que comprende (i) la administración de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de tiempo, y (ii) posterior a dicho período de tiempo, la administración de una o más terapias contra el cáncer. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesite se le puede administrar una o más dosis de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o

polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo y luego someterse a una resección al menos parcial del tumor. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo reduce el tamaño del tumor (por ejemplo, la carga tumoral) antes de la resección al menos parcial del tumor. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71 , 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos anteriormente, la terapia anticancerígena adicional es cirugía, radioterapia y/o un agente anticanceroso que funciona por el mismo o por un mecanismo de acción diferente.

Los ejemplos no limitantes de agentes anticancerígenos adicionales que se pueden usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente incluyen inhibidores de quinasas adicionales distintos de los compuestos de fórmulas I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, que incluye inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF (por ejemplo, inhibidores de BRAF que no sean un compuesto de fórmula I, II o III), inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2 y/o HER3, inhibidores de SHP2, inhibidores de Axl, inhibidores de PI3K, inhibidores de SOS1, inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores de punto de control, moduladores de la vía de apoptosis, quimioterapias citotóxicas, terapias dirigidas a la angiogénesis y agentes inmuno-dirigidos, incluida la inmunoterapia.

En una modalidad, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente

aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un agente terapéutico dirigido. Un "agente terapéutico dirigido" como se usa en este documento incluye, se refiere a una molécula que bloquea el crecimiento de células cancerosas al interferir con moléculas específicas necesarias para la carcinogénesis y el crecimiento tumoral, en lugar de simplemente interferir con todas las células que se dividen rápidamente (por ejemplo, con quimioterapia citotóxica), e incluye, entre otros, agentes terapéuticos dirigidos a receptores de tirosina quinasa, inhibidores de la vía de transducción de señales (por ejemplo, inhibidores de la vía Ras-Raf-MEK-ERK, inhibidores de la vía PI3K-Akt-mTOR-S6K ("PI3K" inhibidores ")) y moduladores de la vía de apoptosis.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de MEK. Ejemplos no limitantes de inhibidores de MEK incluyen binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropilo]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733). Ejemplos adicionales de inhibidores de MEK incluyen los compuestos descritos en WO 03/077914, WO 2005/023759, WO 2005/051301, US 7,517,994, US 7,732,616, WO 2005/051906, WO 2005/051302, WO 2005/051300 y WO 2007/044084. En algunas modalidades, el inhibidor de MEK es binimetinib.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es otro inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III. Ejemplos no limitantes de otros inhibidores de BRAF incluyen encorafenib, dabrafenib y vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394). Se conocen ejemplos adicionales de inhibidores de BRAF en la técnica.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en

combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de EGFR. Ejemplos no limitantes de inhibidores de EGFR incluyen cetuximab (Erbitux®), panitumumab (Vectibix®), osimertinib (merelectinib, Tagrisso®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), necitumumab (PortrazzaTM), neratinib (Nerlynx) , lapatinib (Tykerb®), vandetanib (Caprelsa®), brigatinib (Alunbrig®) e inhibidores de EGFR divulgados en las publicaciones PCT Nos. WO 2019/071351 y WO 2017/117680, que se incorporan aquí por referencia en su totalidad. En la técnica se conocen ejemplos adicionales de inhibidores de EGFR.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de HER2 y/o HER3. Ejemplos no limitantes de inhibidores de HER2 y/o HER3 incluyen lapatinib, canertinib, (E)-2-metoxi-N-(3-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)alil)acetamida (CP-724714), sapitinib, 7-[[4-[(3-etinilfenil)amino]-7-metoxi-6-quinazolinil]oxi]-N-hidroxi-heptanamida (CUDC-101), mubritinib, 6-[4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil]-N-[(1R)-1-feniletil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-amina (AEE788), irbinitinib (tucatinib), poziotinib, N-[4-[1-[4-(4-acetil-1-piperazinil)ciclohexil]-4-amino-3-pirazolo[3,4-d]pirimidinil]-2-metoxifenil]-1-metil-2-indolcarboxamida (KIN001-111), 7-ciclopentil-5-(4-fenoxifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamina (KIN001-051), 6,7-dimetoxi-N-(4-fenoxifenil)quinazolin-4-amina (KIN001-30), dasatinib y bosutinib.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de SHP2. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de SHP2 incluyen 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)pirazin-2-amina (SHP099), [3-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-6-(2,3-diclorofenil) -5-metilpirazin-2-il]metanol (RMC-4550) RMC-4630, TNO155 y los compuestos descritos en WO 2015/107493, WO 2015/107494, WO 2015/107495, WO 2019/075265, PCT/US2019/056786 y PCT/IB2020/053019.

En algunas modalidades, un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con un

inhibidor de MEK y un inhibidor de SHP2, cualquiera de los inhibidores de MEK e inhibidores de SHP2 descritos aquí. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con un inhibidor de MEK que es binimetinib y un inhibidor de SHP2, inhibidores de SHP2 descritos aquí.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de Axl. Ejemplos no limitantes de inhibidores de Axl incluyen bemcentinib, YW327.6S2 (anticuerpo monoclonal), GL2I.T (receptor señuelo), 2-(5-cloro-2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-N, N-N-dimetilbencenosulfonamida (TP-0903), 3-[2-[[3-fluoro-4-(4-metil-1-piperazinil)fenil] amino]-5-metil-7Hpyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-bencenoacetonitrilo (SGI-7079), gilteritinib, bosutinib, cabozantinib, sunitinib, foretinib, amuvatinib, glesatinib, N-(4-((2-amino-3-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (BMS777607), merestinib, (Z)-3-((3-((4-(morfolinometil)-1H-pirrol-2-il) metileno)-2-oxoindolin-5-il)metil)tiazolidina-2,4-diona (S49076), y compuestos descritos en WO 2020/047184.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de SOS1. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de SOS1 incluyen los descritos en la Publicación PCT No. WO 2018/115380, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor de PI3K. Ejemplos no limitativos incluyen buparlisib (BKM120), alpelisib (BYL719), samotolisib (LY3023414), 8-[(1R)-1-[(3,5-difluorofenil) amino]etil]-N,N-dimetil-2-(morfolin-4-il)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (AZD8186), tenalisib (RP6530), clorhidrato de voxtalisib (SAR-245409), gedatolisib (PF-05212384), panulisib (P-7170), taselisib (GDC-0032), trans-2-amino-8-[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF-04691502), duvelisib

(ABBV-954), N2-[4-oxo-4-[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-ilo)acetato de morfolin-4-ium-4-ilmetoxi]butiril]-L-arginil-glicil-L-aspartil-L-serina (SF-1126), pictilisib (GDC-0941), 2-metil-1-[2-metilo-3-(trifluorometil)bencil]-6-(morfolin-4-il)-1H-bencimidazol-4-ácido carboxílico (GSK2636771), idelalisib (GS-1101), tosilato de umbralisib (TGR-1202), pictilisib (GDC- 0941), clorhidrato de copanlisib (BAY 84-1236), dactolisib (BEZ-235), 1-(4-[5-[5-amino-6-(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il]-1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il] piperidin-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona (AZD-8835), 5-[6,6-dimetil-4-(morfolin-4-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[4,3-e]purin-2-il]pirimidin-2-amina (GDC-0084) everolimus, rapamicina, perifosina, sirolimus y temsirolimus.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una inmunoterapia. El término "inmunoterapia" se refiere a un agente que modula el sistema inmune. En algunas modalidades, una inmunoterapia puede aumentar la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmune. En algunas modalidades, una inmunoterapia puede disminuir la expresión y/o actividad de un regulador del sistema inmune. En algunas modalidades, una inmunoterapia puede reclutar y/o potenciar la actividad de una célula inmune.

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una terapia con anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo conjugado). En algunas modalidades, la terapia con anticuerpos es bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumuab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbitux®), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutiximab (Unituxin®), obinutuzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-6 ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab, amatuximab, blinatumomab (AMG103; Blincyto®) o midostaurin (Rydapt).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un conjugado anticuerpo-fármaco. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco es gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicina (Besponsa®), brentuximab vedotina (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansina (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab IMARNTAN53 o SoNv853 o nGvnsns53 anetumab ravtansina.

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente incluye una toxina. En algunas modalidades, la inmunoterapia es denileukin diftitox (Ontak®).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una terapia con citocinas. En algunas modalidades, la terapia con citocinas es una terapia con interleucina 2 (IL-2), una terapia con interferón alfa (IFNα), una terapia con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), una terapia con interleucina 12 (IL-12), una interleucina 15 (IL-15), una terapia con interleucina 7 (IL-7) o una terapia con eritropoyetina alfa (EPO). En algunas modalidades, la terapia con IL-2 es aldesleukina (Proleukin®). En algunas modalidades, la terapia con IFNα es IntronA® (Roferon-A®). En algunas modalidades, la terapia con G-CSF es filgrastim (Neupogen®).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un inhibidor del punto de control inmunitario. En algunas modalidades, la inmunoterapia incluye uno o más inhibidores del punto de control inmunitario. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab (Yervoy®) o tremelimumab (CP-675,206). En algunas modalidades, el inhibidor de PD-1 es pembrolizumab (Keytruda®), nivolumab (Opdivo®) y RN888. En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) o durvalumab (Imfinzi™).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que puede usarse en combinación con

un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es la inmunoterapia basada en ARNm. En algunas modalidades, la inmunoterapia basada en ARNm es CV9104 (véase, por ejemplo, Rausch y otros (2014) Human Vaccine Immunother 10(11):3146-52; y Kubler y otros (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una terapia de virus oncolítico. En algunas modalidades, la terapia del virus oncolítico es talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una vacuna contra el cáncer. En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). En algunas modalidades, la vacuna contra el VPH es Gardasil®, Gardasil9® o Cervarix®. En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es una vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB). En algunas modalidades, la vacuna contra el VHB es Engerix-B®, Recombivax HB® o GI-13020 (Tarmogen®). En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es Twinrix® o Pediarix®. En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac o viagenpumatucel-L (HS-110).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una vacuna peptídica. En algunas modalidades, la vacuna peptídica es nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901 o SurVaxM (SVN53-67). En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es una vacuna inmunogénica de neoantígeno personal (véase, por ejemplo, Ott y otros (2017) Nature 547:217-221; Sahin y otros (2017) Nature 547:222-226). En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es RGSH4K o NEO-PV-01. En algunas modalidades, la vacuna contra el cáncer es una vacuna basada en ADN. En algunas

modalidades, la vacuna basada en ADN es una vacuna de ADN de mammaglobina-A (véase, por ejemplo, Kim y otros (2016) OncoImmunology 5(2):e1069940).

En algunas modalidades, la inmunoterapia que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una inmunoterapia celular (por ejemplo, T- adoptivo terapia celular, terapia con células dendríticas, terapia con células asesinas naturales). En algunas modalidades, la inmunoterapia celular es sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1):101-108). En algunas modalidades, la inmunoterapia celular incluye células que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR). En algunas modalidades, la inmunoterapia celular es una terapia con células CAR-T. En algunas modalidades, la terapia con células CAR-T es tisagenlecleucel (Kymriah™).

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es un quimioterapéutico citotóxico. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos citotóxicos incluyen trióxido de arsénico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, ácido folínico, gemcitabina, irinotecán, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida y vincristina, y combinaciones de los mismos, por ejemplo, Nordic FLOX (fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino), FOLFOXIRI (oxaliplatino, irinotecán y fluorouracilo), FOLFIRI fluoruro de ácido fólico y folina, ácido folínico y ácido fólico, ácido folínico o fluoruro de ácido fólico, ácido folínico o fluorouracilo. CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino).

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente es una terapia dirigida a la angiogénesis. Ejemplos no limitantes de terapias dirigidas a la angiogénesis incluyen aflibercept y bevacizumab.

En algunas modalidades, el agente anticancerígeno que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de los métodos descritos

anteriormente incluye moduladores de la ruta de apoptosis (por ejemplo, obataclax).

En algunas modalidades, la terapia anticancerígena que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es la radioterapia. Los ejemplos no limitantes de radioterapia incluyen radioterapia de haz de radiación externa (por ejemplo, terapia de haz externo con rayos X de kilovoltaje o rayos X de megavoltaje) o radioterapia interna. La radioterapia interna (también llamada braquiterapia) puede incluir el uso de, por ejemplo, radioterapia interna de dosis baja o radioterapia interna de dosis alta. La radioterapia interna en dosis bajas incluye, por ejemplo, insertar pequeños gránulos radiactivos (también llamados semillas) en o cerca de un tejido canceroso en el sujeto. La radioterapia interna en dosis altas incluye, por ejemplo, insertar un tubo delgado (por ejemplo, un catéter) o un implante en o cerca de un tejido canceroso en el sujeto, y administrar una dosis alta de radiación al tubo delgado o implante usando una máquina de radiación. Los métodos para realizar radioterapia en un sujeto que tiene un cáncer son conocidos en la técnica. En modalidades en las que el tumor es un tumor del SNC, la radioterapia puede incluir radioterapia de cerebro completo (WBRT) o radiocirugía estereotáctica (SRS) como Cyberknife®, XKnife®, Gamma knife® o ExacTrac®.

En algunas modalidades, la terapia anticancerígena que se puede usar en combinación con un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para cualquiera de los métodos descritos anteriormente es la cirugía. Ejemplos no limitativos de cirugía incluyen, por ejemplo, cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva. La cirugía puede incluir, por ejemplo, al menos una resección parcial del tumor, extirpación de un tumor completo, reducción de volumen de un tumor o extirpación de un tumor que está causando dolor o presión en el sujeto. Los métodos para realizar cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva en un sujeto que tiene cáncer son conocidos en la técnica.

En algunas modalidades, la terapia adicional incluye cualquiera de las terapias o agentes anticancerosos enumerados anteriormente que son estándares de atención en cánceres en los que el cáncer tiene una mutación BRAF.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de MEK (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de MEK descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el inhibidor de MEK es binimetinib. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de BRAF (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de BRAF descritos en este documento, incluido un segundo compuesto de fórmula I, II o III, o sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable durante un periodo de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de EGFR (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de EGFR descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una realización, el tumor es cáncer de pulmón.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de HER2 y/o HER3 durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de Axl (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de Axl descritos aquí, incluidos los compuestos de fórmula I y compuestos distintos de los compuestos de fórmula I) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de SOS1 (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de SOS1 descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una

modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de transducción de señal (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de transducción de señal descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de SOS1 (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de SOS1 descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un inhibidor de transducción de señal (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de transducción de señal descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un quimioterapéutico citotóxico (por ejemplo, cualquiera de los quimioterapéuticos citotóxicos descritos aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra una terapia dirigida a la angiogénesis (por ejemplo, cualquiera de las terapias dirigidas a la angiogénesis descritas aquí) durante dicho período de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48,

49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, cualquiera de los tumores asociados a BRAF descritos aquí) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de tiempo, en el que al sujeto se le administra un agente inmuno-dirigido (por ejemplo, cualquiera de los agentes inmuno-dirigidos descritos aquí) durante dicho periodo de tiempo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

También se proporciona en el presente documento una combinación farmacéutica para tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente anticancerígeno adicional (por ejemplo, cualquiera de los agentes anticancerígenos adicionales ejemplares descritos en este documento o conocidos en la técnica), en donde el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y el al menos un agente anticancerígeno adicional se formulan por

separado para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del tumor, en donde las cantidades del compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y del agente anticancerígeno adicional son juntos eficaces en el tratamiento del tumor; (ii) el uso de tal combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del tumor; y (iii) un paquete o producto comercial que comprende una combinación tal como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento de un tumor en un sujeto que lo necesita.

El término "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación no fija de los ingredientes activos. El término "combinación no fija" significa que un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente anticancerígeno adicional se formulan como composiciones o dosis separadas de manera que puede administrarse a un sujeto que lo necesite simultáneamente o por separado con límites de tiempo intermedios variables, en el que dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos o más compuestos en el cuerpo del sujeto. Esto también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos. De manera similar, el término "combinación" cuando se refiere a un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III en uso con una combinación de otro agente anticancerígeno se refiere a una combinación no fija.

Por consiguiente, también se proporciona en el presente documento un método para tratar un tumor asociado a BRAF, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una combinación farmacéutica para tratar dicho tumor que comprende (a) un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o un sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un agente anticancerígeno adicional para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del tumor, en el que las cantidades del compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o un fármaco la sal, el solvato o el polimorfo aceptables del mismo, y el agente anticancerígeno adicional son juntos eficaces en el tratamiento del tumor. En una modalidad, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno, y el agente anticancerígeno adicional es un agente anticancerígeno, por ejemplo, cualquiera de los agentes anticancerígenos descritos en este documento. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente anticancerígeno adicional se

administran simultáneamente como dosificaciones separadas. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente anticancerígeno adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente. Los agentes anticancerígenos adicionales se pueden administrar con una o más dosis del compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del mismo, como parte de la misma forma o de formas de dosificación separadas, a través de las mismas o diferentes rutas de administración, y/o en los mismos o diferentes horarios de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la técnica. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor maligno asociado a BRAF (es decir, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer asociado a BRAF es un cáncer del SNC asociado a BRAF y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un cáncer metastásico asociado a BRAF y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es melanoma metastásico y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer colorrectal metastásico y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de tiroides metastásico y la combinación

farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es cáncer de ovario metastásico y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer metastásico asociado a BRAF es LMD intracraneal o LMD extracraneal y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o sal farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC asociado a BRAF es un tumor cerebral primario y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno del SNC y la combinación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula I es un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-80 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula II se selecciona de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el ejemplo 82. En una modalidad, el compuesto es un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En una modalidad, el compuesto de fórmula III se selecciona de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en este documento, un sujeto tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, un tumor benigno,

maligno o metastásico), en el que el sujeto ha sido tratado con terapia previa o terapia estándar (por ejemplo, tratamiento con uno o más agentes anticancerígenos que no sean un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y/o radioterapia y/o cirugía) en el que dicho tumor asociado a BRAF se ha vuelto refractario o intolerante a dicha terapia previa. En algunas modalidades, un sujeto tiene un tumor asociado a BRAF (por ejemplo, un tumor localmente avanzado o metastásico) que no tiene terapia estándar. En una modalidad, el método comprende administrar un compuesto de fórmula I seleccionado de los ejemplos 1-80, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los ejemplos 81-86. En una modalidad, el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el método comprende administrar un compuesto de fórmula II seleccionado de los ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82. En una modalidad, el método comprende administrar un compuesto de fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el método comprende administrar un compuesto de fórmula III seleccionado de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el ejemplo 82.

De acuerdo con esto, en una modalidad proporcionada en este documento es un método para tratar a un sujeto que tiene un tumor asociado a BRAF, en el que el sujeto fue tratado previamente con una o más terapias contra el cáncer (por ejemplo, un agente contra el cáncer, radioterapia y/o cirugía), comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, II o III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los diferentes tumores mutados con BRAF no necesariamente comparten mecanismos comunes de resistencia a los inhibidores de BRAF, y en los tumores cerebrales primarios existen estudios limitados que describen los mecanismos de resistencia involucrados. Yao, TW y col. (Oncotarget 8(1):583-595, 2017) y Ywo, Z., y otros (Cancer Cell 28(3):370-383, 2015) encontraron una hiperactivación de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en las líneas celulares de glioma resistentes al inhibidor BRAF, y el tratamiento con inhibidores EGFR junto con un inhibidor

BRAF mostró resultados prometedores para superar el inhibidor BRAF resistencia en células de glioma pediátricas y adultas. Para las células de cáncer de tiroides, la resistencia al inhibidor de BRAF se debe en gran medida a la señalización de HER3, una vía molecular común involucrada en la gliomagénesis; por lo tanto, agregar los inhibidores de la quinasa HER al tratamiento con un inhibidor de BRAF también podría ser beneficioso para los tumores cerebrales (Montero-Conde y otros, Cancer Discov 3(5):520-533, 2013). Además, Yao, TW y otros (Oncotarget 8(1):583-595, 2017) encontró una mayor expresión y actividad de las células resistentes a los inhibidores de Axl a BRAF con la supresión del glioma BRAF-V600E usando inhibidores de Axl. En el mismo estudio, una resensibilización de las células resistentes al inhibidor de BRAF después de la retirada del inhibidor de BRAF durante 48 horas sugiere que el uso intermitente de un inhibidor de BRAF podría disminuir la resistencia del inhibidor de BRAF (Yao y otros (Oncotarget 8(1):583-595 , 2017). El documento WO 2013/070996, que se incorpora en este documento en su totalidad, describe un método para tratar una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, por ejemplo, melanoma), que comprende suprimir la resistencia al tratamiento con el inhibidor BRAF encorafenib mediante la administración de encorafenib en forma intermitente esquema de dosificación. Ma, XH y otros (J Clin Invest 124(3):1406-1417, 2014) propusieron la regulación positiva de la autofagia inducida por estrés del retículo endoplásmico como mecanismo de resistencia a inhibidores de BRAF, y Levy, JM y otros (Cancer Discov 4(7):773-780, 2014) mostraron una mejoría clínica y radiográfica con la adición del inhibidor de la autofagia cloroquina en un sujeto con ganglioglioma del tronco encefálico que previamente progresó en el tratamiento con vemurafenib.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF que no sea un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida, (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonilo]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394). En una

modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, que no sea un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) y un inhibidor de MEK antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394) y un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733). En una modalidad, el sujeto se trató previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib y un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con encorafenib y binimetinib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con dabrafenib y trametinib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con vemurafenib y cobimetinib. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con uno o más inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control descritos en este documento, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, un PD-1 inhibidor y/o un inhibidor PD-L1) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una

sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con uno o más inhibidores de punto de control seleccionados independientemente de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con uno o más inhibidores de PI3K antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con uno o más inhibidores de PI3K seleccionados de buparlisib (BKM120), alpelisib (BYL719), samotolisib (LY3023414), 8-[(1R)-1-[(3,5-difluorofenil)amino]etil]-N,N-dimetil-2-(morfolin-4-il)-4-oxo-4H-cromeno-6-carboxamida (AZD8186), tenalisib (RP6530), clorhidrato de voxtalisib (SAR-245409), gedatolisib (PF-05212384), panulisib (P-7170), taselisib (GDC-0032), trans-2-amino-8-[4-(2-hidroxietoxi)ciclohexil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (PF-04691502), duvelisib (ABBV-954), N2-[4-oxo-4-[4-(4-oxo-8-fenil-4H-1-benzopiran-2-il)morfolin-4-ium-4-ilmetoxi]butiril]-L-arginil-glicil-L-aspartil-L-serina acetato (SF-1126), pictilisib (GDC-0941), ácido 2-metil-1-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-6-(morfolin-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (GSK2636771), idelalisib (GS-1101), tosilato de umbralisib (TGR-1202), pictilisib (GDC-0941), clorhidrato de copanlisib (BAY 84-1236), dactolisib (BEZ-235), 1-(4-[5-[5-amino-6-(5-ter-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazin-2-il]-1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidina-1-il)-3-hidroxipropan-1-ona (AZD-8835), 5-[6,6-Dimetil-4-(morfolin-4-il)-8,9-dihidro-6H-[1,4]oxazino[4,3-e]purin-2-il]pirimidin-2-amina (GDC-0084) everolimus, rapamicina, perifosina, sirolimus y temsirolimus. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con buparlisib o alpelisib, solo o en combinación. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más inhibidores de punto de control (por

ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control descritos en este documento, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 y/o un inhibidor de PD-L1) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il] carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), y uno o más inhibidores de punto de control seleccionados independientemente de ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, que no sea un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo), un inhibidor de MEK y uno o más inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control descritos aquí, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 y/o un inhibidor de PD-L1) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y uno o inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control divulgados en el presente documento, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, un

inhibidor de PD-1 y/o un PD -L1 inhibidor). En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib, un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib, y uno o más inhibidores de punto de control seleccionados independientemente de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene melanoma metastásico (por ejemplo, un melanoma metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con uno o más agentes alquilantes antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con uno o más agentes alquilantes seleccionados de temozolomida, fotemustina, lomustina y carmustina. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con temozolomida. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor BRAF que no sea un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de MEK y un inhibidor de EGFR antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor

de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib, un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib, y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con encorafenib, binimetinib y cetuximab. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con dabrafenib, trametinib y panitumumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable. del mismo, o la fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib y un inhibidor de BRAF seleccionados de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394). En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con cetuximab o panitumumab antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable. del mismo, o la fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR y uno o más agentes de quimioterapia citotóxica antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o un sal, solvato o

polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab o panitumumab y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos como Nordic FLOX (fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR y un inhibidor de BRAF antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib y un inhibidor de BRAF seleccionados de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394). En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab y un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con encorafenib y cetuximab. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con vemurafenib y panitumumab. En una modalidad, el sujeto fue tratado

previamente con dabrafenib y panitumumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de MEK y uno o más inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control descritos aquí, por ejemplo, un CTLA-4 inhibidor, un inhibidor de PD-1 y/o un inhibidor de PD-L1) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con un inhibidor de MEK seleccionado entre binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733), y uno o inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control descritos en este documento, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1 y/o un inhibidor de PD-L1). En una modalidad, el sujeto se trató previamente con un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib, y uno o más inhibidores del punto de control seleccionados independientemente de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con el inhibidor de MEK que es binimetinib y los inhibidores del punto de control nivolumab e ipilimumab. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con el inhibidor de MEK binimetinib y el inhibidor del punto de control pembrolizumab. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con el inhibidor de MEK binimetinib y el inhibidor del punto de control avelumab. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con el inhibidor de MEK trametinib y los inhibidores de punto de control nivolumab e ipilimumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con uno o más inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de

punto de control descritos en este documento, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, una EP-1 inhibidor y/o un inhibidor PD-L1) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con uno o más inhibidores de punto de control seleccionados independientemente de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con nivolumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado con BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con oxaliplatino, irinotecán, FOLFOXIRI (oxaliplatino, irinotecán y fluorouracilo), FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán) o CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con una terapia con anticuerpos y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o un sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con una terapia con anticuerpos que es bevacizumab y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado

con BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con bevacizumab e irinotecan, bevacizumab y FOLFOXIRI (oxaliplatino, irinotecan y fluorouracilo), o bevacizumab y FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecan) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR, un inhibidor de BRAF que no sea un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib, un inhibidor de BRAF seleccionado de un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab, un inhibidor de BRAF que es vemurafenib y un agente quimioterapéutico citotóxico que es irinotecan En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR y uno o más agentes quimioterapéuticos

citotóxicos antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o un sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib, y uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos. En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado a BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab, y un agente quimioterapéutico citotóxico que es irinotecan o FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecan). En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con cirugía antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con cirugía seguido de tratamiento con un inhibidor BRAF que no sea un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de MEK y un inhibidor de EGFR antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con cirugía y previamente tratado con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de

MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirrido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con cirugía y se trató previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib, un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado con BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con radioterapia (por ejemplo, radioterapia de cerebro completo o radiocirugía estereotáctica) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con cirugía antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer colorrectal metastásico (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con cirugía seguido de tratamiento con un inhibidor BRAF que no sea un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de MEK y un inhibidor de EGFR antes del tratamiento

con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con cirugía y previamente tratado con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirrido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con cirugía y se trató previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib, un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene un cáncer colorrectal metastásico asociado con BRAF (por ejemplo, un cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con radioterapia (por ejemplo, radioterapia de cerebro completo o radiocirugía estereotáctica) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes del tratamiento con un compuesto de

fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de vemurafenib, dabrafenib y encorafenib y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer de tiroides metastásico (por ejemplo, un cáncer de tiroides metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)

benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de vemurafenib, dabrafenib y encorafenib antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (por ejemplo, un cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de vemurafenib, dabrafenib y encorafenib y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab y panitumumab antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o

polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En algunas modalidades, un sujeto que tiene cáncer de tiroides metastásico (por ejemplo, un cáncer de tiroides metastásico mutante BRAF) ha recibido tratamiento con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III o farmacéuticamente sal, solvato o polimorfo aceptable del mismo) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394), un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) benzamida (PD-325901), 2-(2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733) y un inhibidor de EGFR seleccionado de cetuximab, panitumumab, osimertinib, erlotinib, gefitinib, necitumumab, neratinib, lapatinib, vandetanib y brigatinib. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de vemurafenib, dabrafenib y encorafenib antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto desarrolló metástasis cerebral durante dicho tratamiento previo.

En una modalidad, el sujeto tiene un LMD asociado con BRAF y fue tratado previamente con uno o más inhibidores de punto de control (por ejemplo, cualquiera de los inhibidores de punto de control descritos en este documento, por ejemplo, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de PD-1, y/o un inhibidor de PD-L1) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del

mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con uno o más inhibidores de punto de control seleccionados independientemente de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y avelumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado con BRAF y fue tratado previamente con cirugía antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con radioterapia (por ejemplo, radioterapia de cerebro completo o radiocirugía estereotáctica) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con uno o más agentes de quimioterapia citotóxica antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o un sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con uno o más agentes de quimioterapia citotóxica seleccionados independientemente de cisplatino, pemetrexed, vinorelbina y paclitaxel. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con un inhibidor de la ornitina descarboxilasa antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto recibió tratamiento previamente con un inhibidor de la descarboxilasa de ornitina que es eflornitina (como el racemato o enantiómero D o L). En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una

modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y se trató previamente con un agente alquilante antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo. En una modalidad, el sujeto recibió tratamiento previamente con un agente alquilante seleccionado de temozolomida, lomustina y carmustina. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con un agente alquilante y un inhibidor de la ornitina descarboxilasa antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto recibió tratamiento previamente con un agente alquilante seleccionado de temozolomida, lomustina y carmustina, y un inhibidor de la ornitina descarboxilasa que es eflornitina (como el racemato, o el enantiómero D o L). En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y se trató previamente con radioterapia (por ejemplo, radioterapia de cerebro completo o radiocirugía estereotáctica) y un agente alquilante antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o sal farmacéuticamente aceptable polimorfo del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto recibió previamente tratamiento con radioterapia (por ejemplo, radioterapia de cerebro completo o radiocirugía estereotáctica) y un agente alquilante seleccionado de temozolomida, lomustina y carmustina. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con una terapia de anticuerpos antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una

modalidad, el sujeto recibió previamente tratamiento con una terapia con anticuerpos que es bevacizumab. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con cirugía y radioterapia antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con cirugía, radioterapia y un agente alquilante antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto se trató previamente con cirugía, radioterapia (por ejemplo, radioterapia de cerebro completo o radiocirugía estereotáctica) y un agente alquilante seleccionado de temozolomida, lomustina y carmustina. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) antes al tratamiento con el compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto recibió tratamiento previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720), vemurafenib, dabrafenib, encorafenib y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394). En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un glioma asociado a BRAF y fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF que no sea un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente

aceptable del mismo) y un inhibidor de MEK antes del tratamiento con el compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto recibió tratamiento previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil] propano-1-sulfonamida (PLX4720), vemurafenib, dabrafenib, encorafenib y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394) y un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib, refametinib, N-[2(R),3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)benzamida (PD-325901), 2- (2-cloro-4-yodofenilamino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida (CI-1040) y 3-[2(R),3-dihidroxipropil]-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona (TAK-733). En una modalidad, el sujeto se trató previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib y un inhibidor de MEK seleccionado de binimetinib, trametinib y cobimetinib. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el glioma es un glioma de grado 2, grado 3 o grado 4.

En una modalidad, el sujeto tiene un ganglioglioma del tronco encefálico asociado con BRAF y fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF (por ejemplo, un inhibidor de BRAF distinto de un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) antes del tratamiento con un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib, vemurafenib, N-[3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilcarbonil)-2,4-difluorofenil]propano-1-sulfonamida (PLX4720) y (3R)-N-(3-[[5-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (PLX8394). En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con un inhibidor de BRAF seleccionado de encorafenib, dabrafenib y vemurafenib. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo.

También se proporciona aquí un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por BRAF en un sujeto que necesita dicho tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula

I, fórmula II, fórmula III o un sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad o trastorno mediado por BRAF puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente vinculada a una mutación BRAF. En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer (por ejemplo, un cáncer asociado a BRAF). En algunas modalidades, el cáncer es cualquiera de los cánceres o cánceres asociados con BRAF descritos aquí. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer del SNC, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el cáncer del SNC es un cáncer metastásico. En algunas modalidades, el cáncer del SNC es un tumor cerebral primario. En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula III se selecciona de un compuesto de los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y el ejemplo 82.

Aunque la base genética de la tumorigénesis puede variar entre los diferentes tipos de cáncer, los mecanismos celulares y moleculares necesarios para la metástasis parecen ser similares para todos los tipos de tumores sólidos. Durante una cascada metastásica, las células cancerosas pierden respuestas inhibidoras del crecimiento, sufren alteraciones en la adhesividad y producen enzimas que pueden degradar los componentes de la matriz extracelular. Esto conduce al desprendimiento de las células tumorales del tumor original, la infiltración en la circulación a través de la vasculatura recién formada, la migración y la extravasación de las células tumorales en sitios distantes favorables donde pueden formar colonias. Se han identificado varios genes como promotores o supresores de metástasis.

En consecuencia, también se proporcionan en el presente documento métodos para tratar, inhibir, prevenir, ayudar en la prevención o disminuir los síntomas de metástasis de un cáncer asociado a BRAF en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con otro

tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico con metástasis cerebral y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el cáncer es melanoma metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de ovario metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de tiroides metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es neuroblastoma con metástasis cerebral, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento anticancerígeno, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto se trata con un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno.

También se proporcionan en el presente documento métodos para inhibir metástasis en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico con metástasis cerebral y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal,

solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el cáncer es melanoma metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de ovario metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de tiroides metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es neuroblastoma con metástasis cerebral, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento anticancerígeno, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto se trata con un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, la terapia anticancerígena es un agente anticancerígeno. En una modalidad, el agente anticancerígeno seleccionado entre uno o más de los inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2 y/o HER3, inhibidores de Axl, inhibidores de PI3K, inhibidores de SOS1, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de punto de control, moduladores de la vía de apoptosis, quimioterapia citotóxica, terapias dirigidas a la angiogénesis y agentes inmuno dirigidos. En una realización, el agente anticancerígeno es un inhibidor de MEK. En una modalidad, el inhibidor de MEK se selecciona de binimetinib, trametinib y cobimetinib. En una modalidad, el inhibidor de MEK es binimetinib.

Como se usa en este documento, el término "tratar metástasis" significa reducir el tamaño, la progresión y/o la propagación adicional de una o más metástasis.

También se proporcionan en el presente documento métodos para inhibir la metástasis en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto de fórmula I, fórmula

II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en combinación con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico con metástasis cerebral y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el cáncer es melanoma metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de ovario metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es cáncer de tiroides metastásico con metástasis cerebral. En una modalidad, el cáncer es neuroblastoma con metástasis cerebral, y el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento anticancerígeno, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto se trata con un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, la terapia anticancerígena es un agente anticancerígeno. En una modalidad, el agente anticancerígeno seleccionado entre inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2 y/o HER3, inhibidores de Axl, inhibidores de PI3K, inhibidores de SOS1, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores del punto de control, moduladores de la ruta de apoptosis, citotóxicos quimioterapia, terapias dirigidas a la angiogénesis y agentes inmuno dirigidos. En una modalidad, el agente anticancerígeno es un inhibidor de MEK. En una modalidad, el inhibidor de MEK se selecciona de binimetinib, trametinib y cobimetinib. En una modalidad, el inhibidor de MEK es binimetinib.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibir la metástasis" significa reducir la aparición (o recurrencia) de una o más metástasis, prevenir la aparición (o

recurrencia) de una o más metástasis, o reducir la propagación de una o más metástasis.

También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una o más metástasis o una o más metástasis adicionales en un sujeto que tiene un cáncer asociado a BRAF que incluyen: seleccionar, identificar o diagnosticar a un sujeto que tiene un cáncer asociado a BRAF y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para el sujeto seleccionado, identificado o diagnosticado con cáncer asociado a BRAF. También se proporcionan métodos para disminuir el riesgo de desarrollar una o más metástasis o una o más metástasis adicionales en un sujeto que tiene un cáncer asociado a BRAF que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene un cáncer asociado a BRAF. La disminución en el riesgo de desarrollar una o más metástasis o una o más metástasis adicionales en un sujeto que tiene un cáncer asociado a BRAF se puede comparar con el riesgo de desarrollar una o más metástasis o una o más metástasis adicionales en el sujeto antes del tratamiento, o en comparación con un sujeto o una población de sujetos que tienen un cáncer asociado a BRAF similar o el mismo que no ha recibido tratamiento o un tratamiento diferente.

La frase "riesgo de desarrollar una o más metástasis" significa el riesgo de que un sujeto o sujeto que tenga un tumor primario desarrolle un tumor adicional (por ejemplo, un tumor sólido) en un sitio distante de un tumor primario en un sujeto o sujeto sobre un establecer un período de tiempo, donde el tumor adicional incluye las mismas células cancerosas o similares que el tumor primario. Los métodos para reducir el riesgo de desarrollar una o más metástasis en un sujeto o sujeto que tiene un cáncer se describen aquí.

La frase "riesgo de desarrollar metástasis adicionales" significa el riesgo de que un sujeto o sujeto tenga un tumor primario y uno o más tumores adicionales en sitios distantes del tumor primario (donde el uno o más tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas o similares el tumor primario) desarrollará uno o más tumores distantes del tumor primario, donde los tumores adicionales incluyen las mismas células cancerosas o similares que el tumor primario. Los métodos para reducir el riesgo de desarrollar metástasis adicionales se describen aquí.

También se proporciona aquí un método para tratar un tumor asociado a BRAF,

metástasis de un tumor asociado a BRAF, o una combinación de los mismos, en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para el sujeto. En una modalidad, el sujeto tiene al menos una metástasis o está en riesgo de desarrollar al menos una metástasis. En una modalidad, el sujeto tiene al menos una metástasis, en donde el método comprende administrar un compuesto de fórmula II, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el sujeto está en riesgo de desarrollar al menos una metástasis. En una modalidad, el sujeto está en riesgo de desarrollar al menos una metástasis, en donde dicho sujeto tiene un cáncer seleccionado de melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas o cáncer de ovario. En una modalidad, el cáncer es un cáncer mutante BRAF, por ejemplo, un cáncer mutante BRAF V600, por ejemplo, un BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D o BRAF V600R. En una modalidad, el sujeto fue tratado previamente con otro tratamiento anticancerígeno, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, resección al menos parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, el sujeto se volvió refractario a dicho tratamiento previo. En una modalidad, el sujeto se trata con un compuesto de fórmula I, fórmula II, fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, cirugía (por ejemplo, al menos resección parcial de un tumor) y/o radioterapia y/o tratamiento con un agente anticancerígeno. En una modalidad, la terapia anticancerígena es un agente anticanceroso seleccionado entre inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de EGFR, inhibidores de SOS1, inhibidores de HER2 y/o HER3, inhibidores de Axl, inhibidores de PI3K, inhibidores de la vía de transducción de señales, inhibidores de punto de control, moduladores de vía de apoptosis, quimioterapia citotóxica, terapias dirigidas a la angiogénesis y agentes inmuno dirigidos. En una modalidad, el agente anticancerígeno es un inhibidor de MEK. En una modalidad, el inhibidor de MEK se selecciona de binimetinib, trametinib y cobimetinib.

En algunas modalidades, a un sujeto se le administra uno o más agentes para mejorar los efectos secundarios del tratamiento (por ejemplo, uno o más de corticosteroides, antagonistas de serotonina, antagonistas de dopamina, inhibidores de

NK-1, cannabinoides, fármacos contra la ansiedad (por ejemplo, lorazepam o diazepam), antibióticos, agentes antifúngicos, factor estimulante de colonias, suplementos de hierro, Procrit, epoetina alfa, darbepoetina alfa, antieméticos, diuréticos, AINE, analgésicos, metotrexato, antidiuréticos, probióticos, medicamentos para la presión arterial, contra las náuseas agentes, laxantes, etc.).

En una modalidad, el tumor asociado a BRAF es un tumor benigno, y un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse solo o en combinación con uno o más diferentes formas de tratamiento para tratar a un sujeto con un tumor benigno.

En algunas modalidades, un sujeto tiene un tumor del SNC y se le administran uno o más agentes para mejorar uno o más síntomas asociados con un tumor del SNC, que incluyen, entre otros, convulsiones, náuseas, dolores de cabeza, visión borrosa, pérdida de visión, pérdida de equilibrio, cambios en las habilidades motoras finas y somnolencia. Los ejemplos de tales agentes para mejorar uno o más síntomas asociados con un tumor del SNC incluyen corticosteroides, medicamentos anticonvulsivos (por ejemplo, Cannabidiol, gabapentina o pregabalina), medicamentos para el dolor (por ejemplo, AINE, acetaminofeno) y agentes contra las náuseas.

También se proporciona un método para inhibir la actividad de la quinasa BRAF en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que tiene una célula que tiene BRAF actividad quinasa En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En algunas modalidades, la célula cancerosa es cualquier cáncer como se describe aquí. En algunas modalidades, la célula cancerosa es una célula cancerosa asociada a BRAF. En algunas modalidades, la célula es una célula cerebral (por ejemplo, una célula neural o una célula glial).

También se proporciona un método para inhibir la actividad de la quinasa BRAF en una célula de mamífero, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el contacto

es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que tiene una célula que tiene actividad de la quinasa BRAF. En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula de cáncer de mamífero. En algunas modalidades, la célula de cáncer de mamífero es cualquier cáncer como se describe en este documento. En algunas modalidades, la célula cancerosa de mamífero es una célula cancerosa asociada a BRAF. En algunas modalidades, la célula de mamífero es una célula cerebral.

Como se usa en este documento, el término "contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" una quinasa BRAF con un compuesto proporcionado aquí incluye poner en contacto una célula que contiene una quinasa BRAF con el compuesto proporcionado aquí, así como, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado aquí en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la quinasa BRAF.

También se proporciona aquí un método para inhibir la proliferación celular, in vitro o in vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable. del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto, composición farmacéutica del mismo o combinación farmacéutica del mismo, es una cantidad suficiente para efectuar uno o más resultados beneficiosos o deseados. Para el uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad o retrasar el inicio de la enfermedad, incluidos los síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y los fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen proporcionar un efecto terapéutico que puede incluir reducir el tamaño de un tumor, inhibir (por ejemplo, ralentizar, hasta cierto punto, preferiblemente detener) la progresión tumoral, inhibir (por ejemplo, disminuir, hasta cierto punto, preferiblemente detener) crecimiento tumoral, inhibiendo (por ejemplo, ralentizando, en cierta medida, preferiblemente deteniendo) la invasividad tumoral, y/o inhibiendo (por ejemplo,

disminuyendo, en cierta medida, preferiblemente deteniendo) la metástasis tumoral. La persona experta entiende que la progresión tumoral en sujetos humanos puede determinarse mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, el tamaño de un tumor cerca de la piel se puede medir estableciendo el ancho y la profundidad del tumor con calibradores, y luego calculando el volumen del tumor. Los tumores menos accesibles, como los cánceres de pulmón y del SNC se pueden medir mediante la observación de las imágenes obtenidas de la exploración por resonancia magnética (MRI). Los tumores del SNC, como los tumores cerebrales, se pueden medir mediante una combinación de resonancia magnética y monitoreando el rendimiento neurológico. El crecimiento de un tumor cerebral generalmente se asocia con una disminución del rendimiento neurológico. Proporcionar un efecto terapéutico también incluye prolongar la supervivencia de un sujeto o sujeto más allá de lo esperado en ausencia de tratamiento y/o aliviar hasta cierto punto (o preferiblemente eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer. En una modalidad, el tratamiento de un sujeto o sujeto con un compuesto o combinación de acuerdo con una invención prolonga la supervivencia más allá de lo esperado en ausencia de tratamiento en 1 o meses, por ejemplo, en 3 o más meses, por ejemplo, en 6 o más meses, por ejemplo, por 1 o más años, por ejemplo, por 2 o más años, por ejemplo, por 3 o más años, por ejemplo, por 5 o más años, por ejemplo, por 10 o más años. Proporcionar un efecto terapéutico también incluye reducir la cantidad de células cancerosas. Proporcionar un efecto terapéutico también incluye eliminar las células cancerosas. Proporcionar un efecto terapéutico también incluye la reducción de la masa tumoral. Proporcionar un efecto terapéutico también incluye causar que un cáncer entre en remisión. Se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva en una o más administraciones. Para los fines de esta invención, la dosificación de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, es una cantidad suficiente para lograr un tratamiento profiláctico o terapéutico, ya sea directa o indirectamente. Como se entiende en el contexto clínico, la dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica del mismo se puede lograr junto con otra terapia. Por lo tanto, se puede considerar una "cantidad terapéuticamente efectiva" en el contexto de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes anticancerosos), y se puede considerar que un solo agente se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva si, junto con uno o más agentes diferentes, se puede lograr un resultado deseable. En referencia al tratamiento del cáncer,

una cantidad terapéuticamente efectiva también puede referirse a esa cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, desacelerar en cierta medida, preferiblemente detener) el tumor aparición de metástasis, (3) inhibir en cierta medida (es decir, desacelerar en cierta medida, preferiblemente detener) el crecimiento tumoral o la invasividad tumoral, y/o (4) aliviar en cierta medida (o, preferiblemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer. La efectividad terapéutica o farmacológica de las dosis y los regímenes de administración también se puede caracterizar como la capacidad de inducir, mejorar, mantener o prolongar el control de la enfermedad y/o la supervivencia general en sujetos con estos tumores específicos, lo que puede medirse como una prolongación del tiempo antes de la progresión de la enfermedad.

En una modalidad, un sujeto tratado de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede evaluarse de acuerdo con uno o más criterios de evaluación de respuesta estándar conocidos en la técnica, incluyendo RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, por ejemplo, RECIST versión 1.0, versión RECIST 1.1 y RECIST 1.1 modificado (mRECIST 1.1)), RANO-BM (Evaluación de la respuesta en metástasis cerebrales neuro-oncológicas), Macdonald, RANO-LMD y NANO (Evaluación neurológica en neuro-oncología). En una modalidad de cualquiera de dichos criterios, el tumor se evalúa mediante un estudio de imagen (por ejemplo, MRI, CT, MDCT o PET). En una modalidad, la respuesta al tratamiento se evalúa de acuerdo con RECIST versión 1.1, en la que: la respuesta completa (CR) se define como la desaparición completa de todas las lesiones tumorales; la respuesta parcial (PR) se define como una reducción en la suma de las mediciones tumorales en al menos un 30%; la enfermedad progresiva (EP) se define como un aumento de al menos el 20% en la suma de las mediciones tumorales (en el que el desarrollo de nuevas lesiones o la progresión sustancial de las lesiones no diana también se definió como PD) en el que un aumento de al menos 5 mm desde la línea de base se evalúa como PD; y la enfermedad estable (SD) se define como ni una contracción suficiente para calificar para RP ni un aumento suficiente para calificar para EP, tomando como referencia los diámetros de suma más pequeños durante el tratamiento. En una realización, las evaluaciones incluyen la respuesta intracraneal (evaluada según la RECIST modificada usando MRI mejorada con gadolinio), la respuesta extracraneal, la tasa de respuesta global, la tasa de control de la enfermedad (DCR), la duración de la respuesta (DOR), la supervivencia libre de

progresión (PFS) y, en general supervivencia (OS).

En una modalidad, el sujeto tiene un tumor del SNC y tiene al menos un tumor intracraneal medible. En una modalidad, el al menos un tumor intracraneal medible se mide mediante IRM o TC.

Un tumor "medible" (lesión tumoral) significa un tumor que puede medirse con precisión en al menos una dimensión (no se registra el diámetro más largo en el plano de medición) con un tamaño mínimo de: 10 mm por tomografía computarizada (espesor de corte de tomografía computarizada no mayor de 5 mm); Medición de calibre de 10 mm por examen clínico; 20 mm por radiografía de tórax.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de fórmula I, fórmula II o fórmula III, incluidas sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluido el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración oral puede incluir una forma de dosificación formulada para la administración una vez al día o dos veces al día (BID). La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, una composición farmacéutica preparada usando un compuesto de fórmula I,

fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones proporcionadas en el presente documento, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles. En algunas modalidades, la composición está formulada para administración oral. En algunas modalidades, la composición es una formulación oral sólida. En algunas modalidades, la composición se formula como una tableta o cápsula.

Además se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o un fármaco sal, solvato o polimorfo aceptable del mismo con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). En algunas modalidades, la composición es una composición oral sólida.

Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones, tales como formas de dosificación farmacéutica: tabletas,

segunda edición, revisadas y ampliadas, volúmenes 1-3, editados por Lieberman y otros; formas de dosificación farmacéutica: medicamentos parenterales, volúmenes 1-2, editado por Avis y otros; y formas de dosificación farmacéutica: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman y otros; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, sodio. cloruro y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares o recubrirse de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo generalmente consistirá en agua estéril y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz como se describe en la presente.

Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1,000 mg (1 g), más generalmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros sujetos, cada unidad que

contiene una cantidad predeterminada de material activo (es decir, un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o un producto farmacéuticamente aceptable sal, solvato o polimorfo del mismo) calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 80 mg o aproximadamente 160 mg del ingrediente activo.

En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en el presente documento contienen de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1,000 mg del ingrediente activo. Un experto en la materia apreciará que esto incorpora compuestos o composiciones que contienen aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg,

aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1,000 mg del ingrediente activo.

La dosis diaria del compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo se puede variar en un amplio rango de 1.0 a 10,000 mg por humano adulto por día, o más, o cualquier rango en el mismo. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de tabletas que contienen, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 160, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto a tratar. Una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier rango en el mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo en el mismo. En un ejemplo, el rango puede ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50.0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o rango en el mismo. En otro ejemplo, el rango puede ser de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15.0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier rango en el mismo. En otro ejemplo más, el rango puede ser de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 7.5 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad dentro del rango. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día o en una sola dosis diaria.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. Las dosis óptimas a administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia. Se entenderá, por lo tanto, que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico y variará de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluido el modo de administración, el compuesto real administrado, la concentración de la preparación, el condición a tratar y el avance de la enfermedad.

Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluida la respuesta del sujeto, la edad, el peso, la dieta, el tiempo de administración y la gravedad de los síntomas del sujeto, harán que sea necesario ajustar las dosis.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado aquí puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg , aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg, o aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg. Por ejemplo, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg , aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg o aproximadamente 100 mg/kg. En algunas modalidades, dicha administración puede ser una administración diaria (QD) o dos veces al día (BID). En algunas modalidades, dicha administración puede estar en un programa de dosificación intermitente. Por ejemplo, en una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante un período de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 semanas seguidas de un período de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas sin tratamiento y repitiendo el ciclo mientras el sujeto se trata con dicho compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 4 semanas seguido de un período de dos semanas sin tratamiento y repetir el ciclo mientras el sujeto se trata con dicho compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 1 semana seguido de un período de 1 semana sin tratamiento y repitiendo el ciclo mientras el sujeto se trata con dicho

compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 2 semanas seguido de un período de 1 o 2 semanas sin tratamiento y repetir el ciclo. mientras el sujeto se trata con dicho compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 3 semanas seguido de un período de 1, 2 o 3 semanas sin tratamiento y repitiendo el ciclo mientras el sujeto es tratado con dicho compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 4 semanas seguido de un período de 1, 2, 3 o 4 semanas sin tratamiento y repetir el ciclo mientras el sujeto se trata con dicho compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 5 semanas seguido de un período de 1, 2, 3, 4 o 5 semanas sin tratamiento y repitiendo el ciclo mientras el sujeto es tratado con dicho compuesto. En una modalidad, el programa de dosificación comprende administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo durante un período de 6 semanas seguido de un período de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas sin tratamiento y repitiendo el ciclo mientras el sujeto se trata con dicho compuesto. En cualquiera de dichos programas de dosificación intermitente, la administración de un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo es una vez al día (QD).

Un experto en la materia reconocerá que tanto los ensayos in vivo como in vitro que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la materia reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos, incluidos los primeros en humanos, el rango de dosis y los ensayos de eficacia, en sujetos sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, se pueden completar de acuerdo con métodos bien conocidos en la clínica y artes medicas.

En el presente documento se proporcionan kits farmacéuticos útiles, por ejemplo,

en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a BRAF, tales como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéutico convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplos biológicos

Ejemplo A

Ensayo de enzimas BRAF V600E y V600K

Se configuró un ensayo de desplazamiento competitivo para B-Raf que monitorea la cantidad de un "marcador" marcado con fluorescencia unido a B-Raf a través de TR-FRET de un anticuerpo anti-marcado marcado con Eu también unido a B-Raf. Para B-Raf marcado con FLAG de longitud completa (V600E), las mezclas de ensayo consistieron en K^+HEPES 25 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, Triton X-100 al 0.01%, DTT 1 mM, DMSO al 2% (del compuesto), 50 nM Tracer 1710 (ThermoFisher, PR9176A), 0.5 nM Eu anti-FLAG (M2)-cryptate Ab (Cisbio, 61FG2KLB) y 5 nM de longitud completa, B-Raf con etiqueta N-terminal (V600E) (Origene Technologies), TP700031. Cuando se ensayó B-Raf (V600K), se realizaron las siguientes sustituciones: Tracer 178 15 nM (ThermoFisher, PV5593), Ab 2-Eu Eu-anti-GST (ThermoFisher, PV5595) y GST N-terminal 5 nM etiquetado B-Raf (V600K) (extremo 331, SignalChem, B08-12DG). Los compuestos se diluyeron típicamente en DMSO en un rango de dosificación de 11 puntos creado usando un protocolo de dilución en serie de 3 veces a una dosis máxima de 10 µM. El ensayo se realizó en placas de microtitulación blancas de 384 pocillos, de poliestireno, de bajo

volumen, no tratadas (Costar 4512) en un volumen final de 12 µL. Los pocillos de bajo control incluyeron 1 µM de un potente inhibidor de B-Raf como control. Los ensayos se incubaron a temperatura ambiente (típicamente 22°C) durante 60 minutos y luego leer en un lector de microplacas PerkinElmer EnVision usando configuraciones estándar de TRF (λ_{Ex} = 320 nm, λ_{Em} = 615 y 665 nm). Los recuentos proporcionados (665 nm/615 nm) se convirtieron al porcentaje de control (POC) utilizando la siguiente ecuación:

$$POC = \frac{Sample - \overline{X}_{min}}{\overline{X}_{max} - \overline{X}_{min}} X\ 100$$

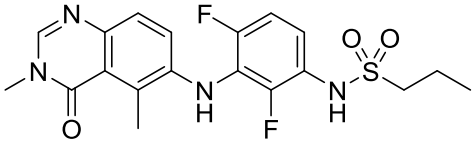
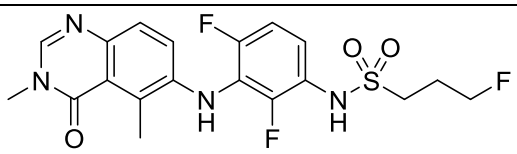
en donde:

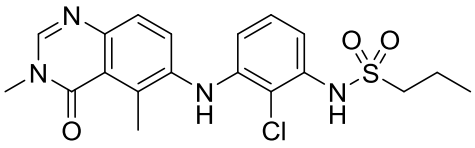
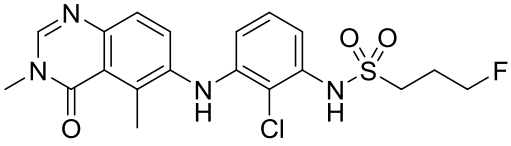
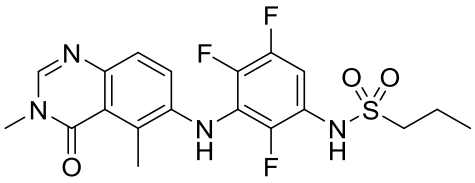
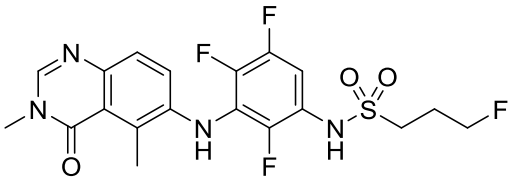
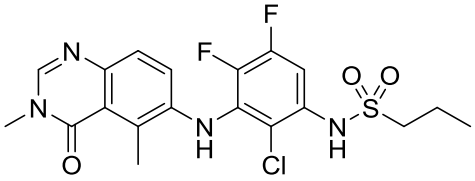
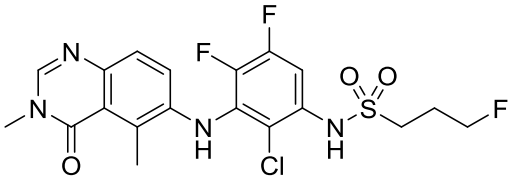
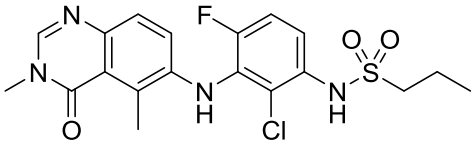
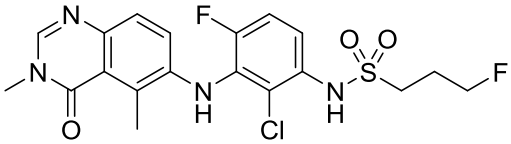
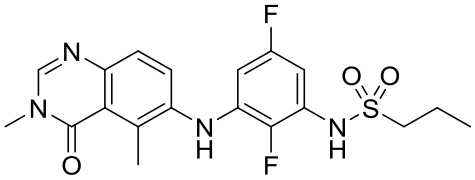
$\overline{X}_{max}$ Controles no inhibidos promedio

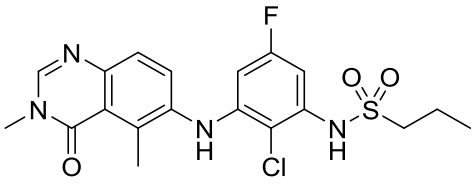
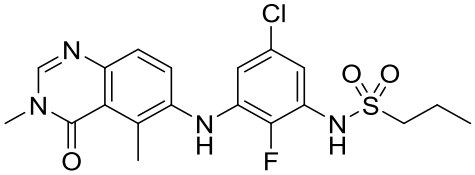
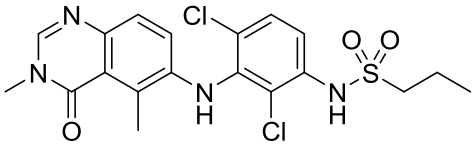
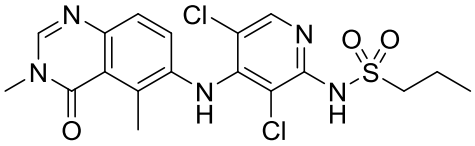
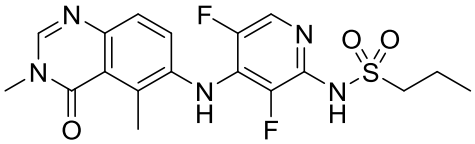
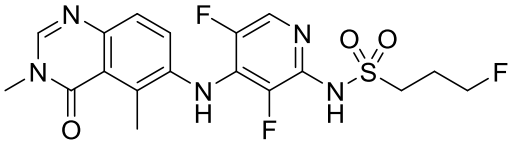
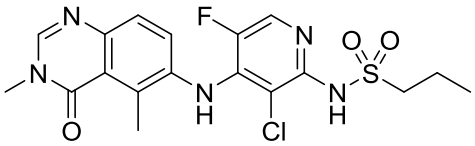
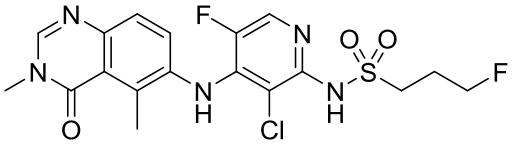
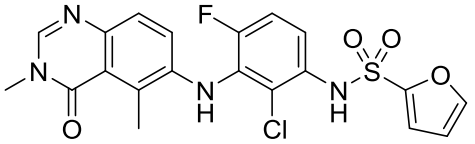
$\overline{X}_{min}$ Antecedentes promedio

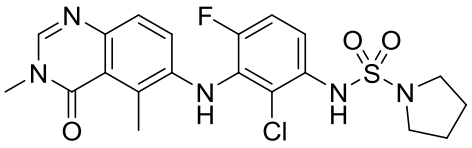
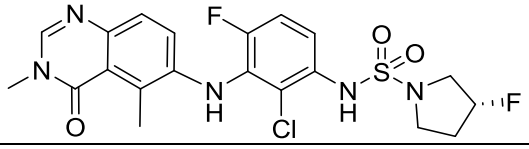
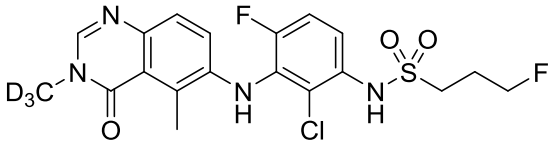
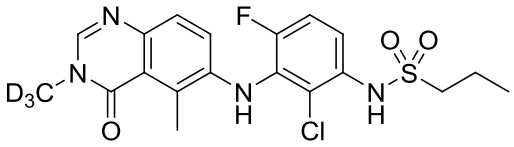
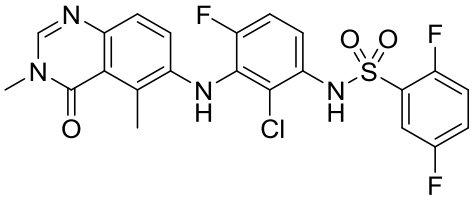
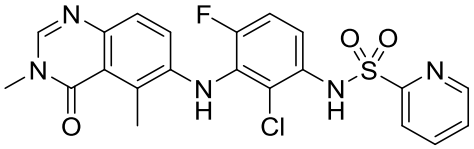
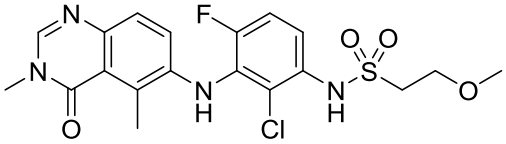
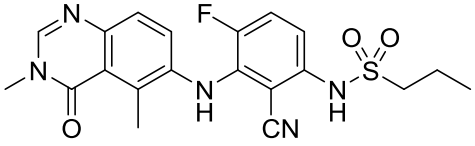
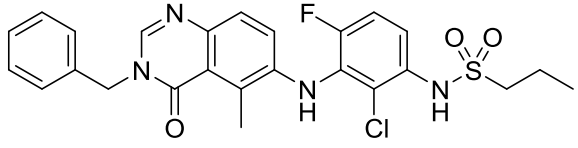
Un modelo logístico de 4 parámetros fue el ajuste a los datos de POC para cada compuesto. A partir de ese ajuste, se estimó la CI_{50} y se define como la concentración de compuesto a la que la curva de mejor ajuste cruza 50 POC. Los valores de CI_{50} promedio de los compuestos descritos en este documento cuando se prueban en este ensayo se proporcionan en la tabla A.

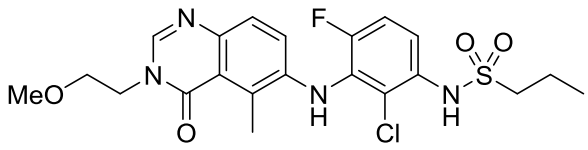
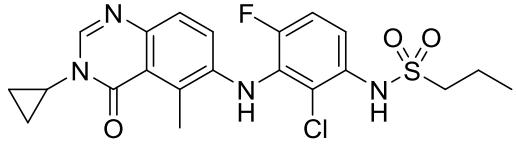
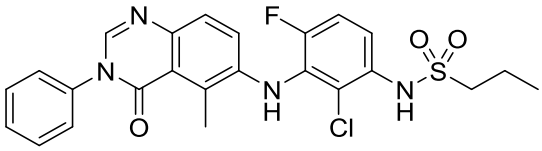
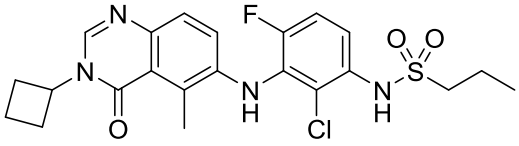
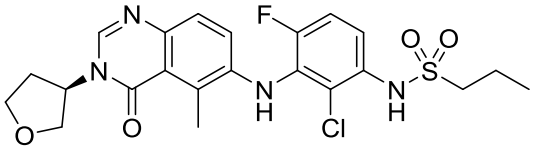
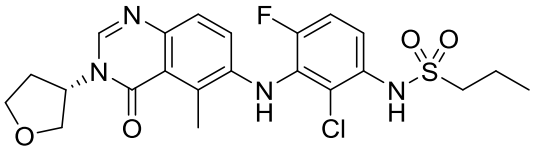
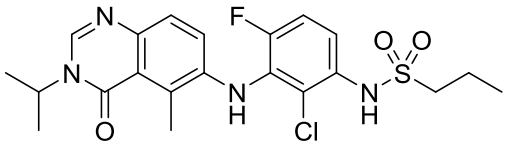
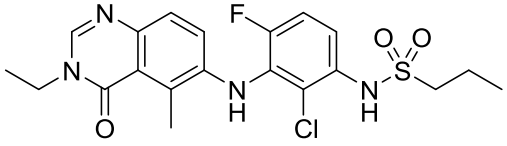
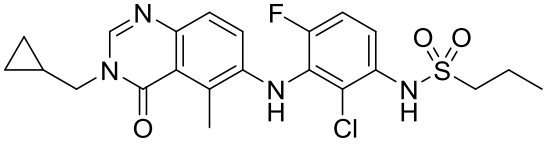
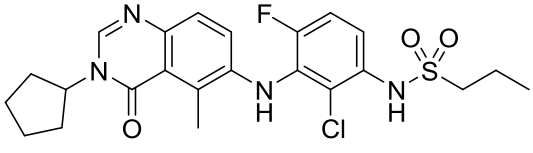
Tabla A

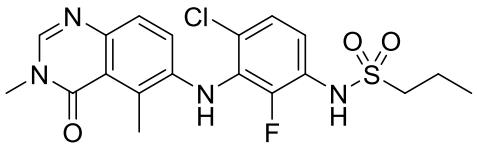
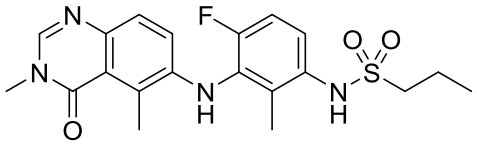
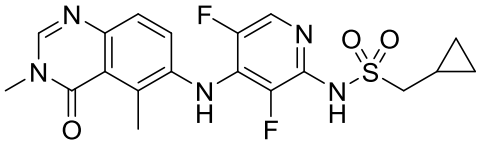
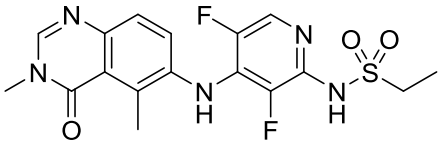
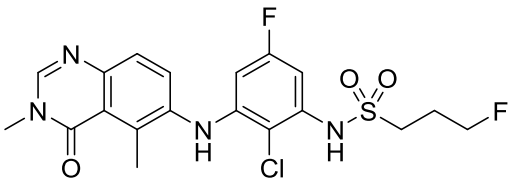
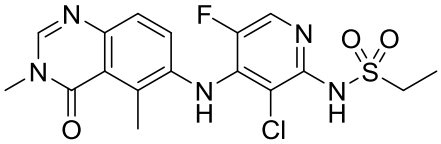
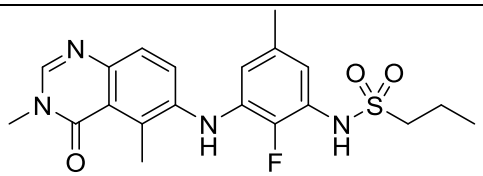
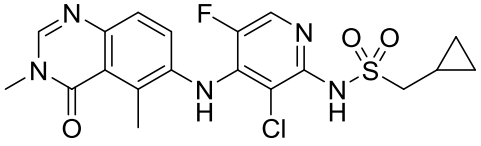
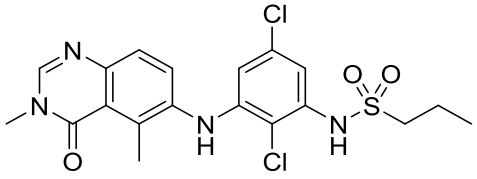
Ej. #	**estructura**	**BRAF V600E enzima IC_{50} (nM)**	**BRAF V600K enzima IC_{50} (nM)**
1		42.7	8.5
2		14.25	

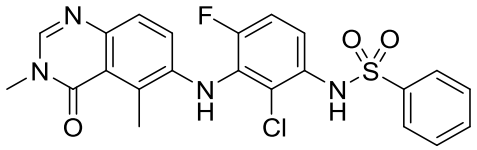
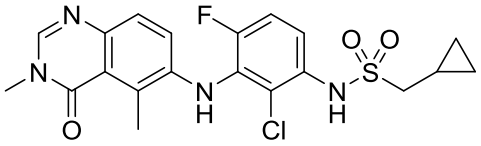
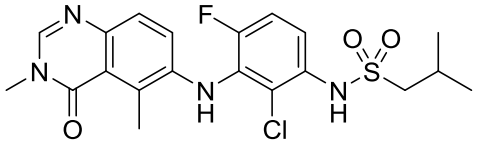
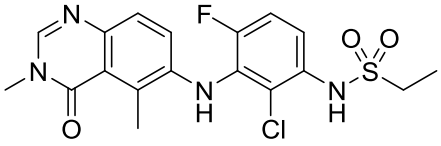
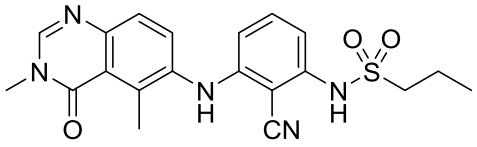
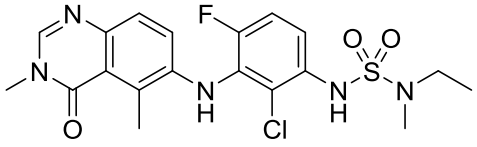
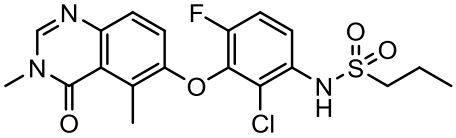
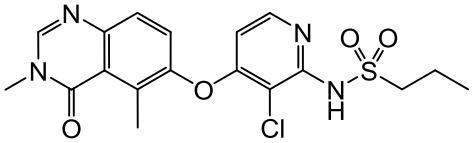
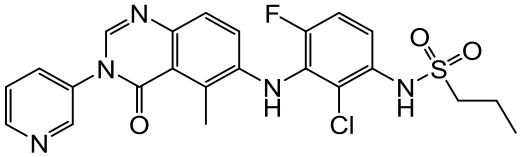
3		70.55	
4		16.1	8.1
5		6.25	
6		1.75	
7		1.3	2.2
8		1.45	
9		19.7	6.5
10		4.25	2.7
11		16.1	

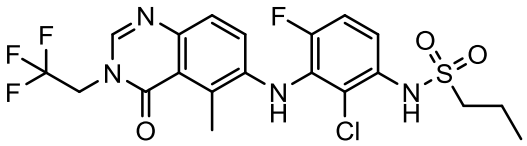
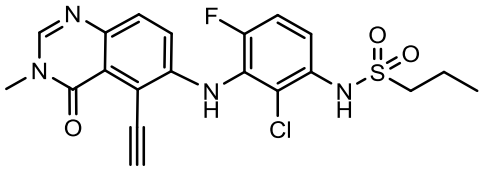
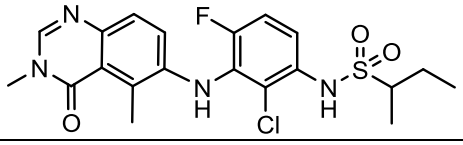
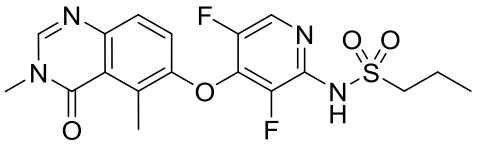
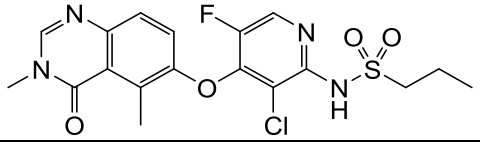
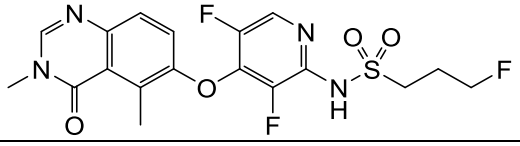
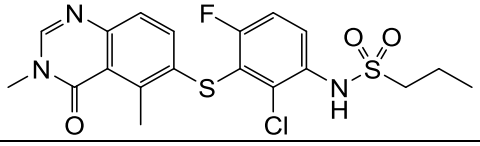
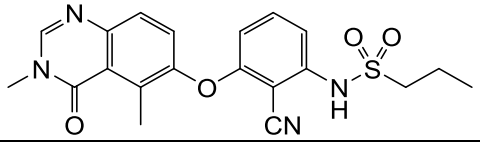
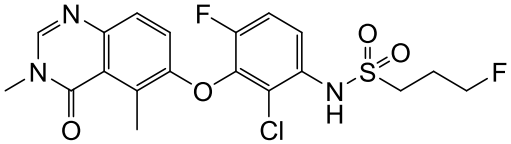
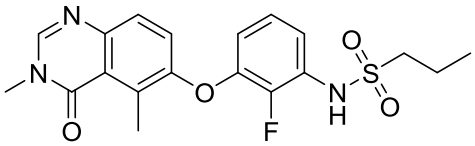
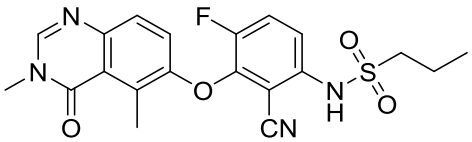
12		9.75	
13		4.6	
14		13.95	
15		4.55	
16		17	
17		9.7	
18		7.85	
19		6.2	
20		0.7	

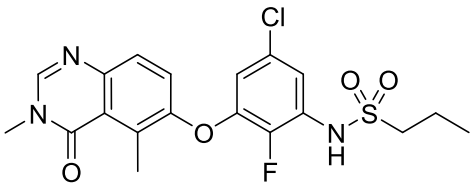
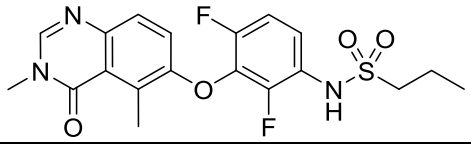
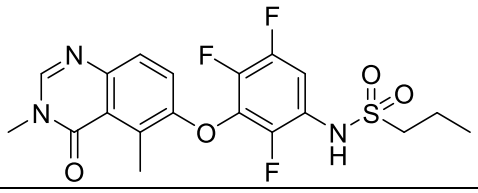
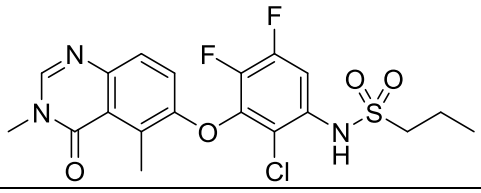
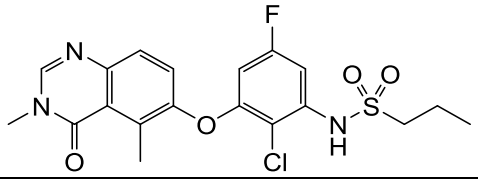
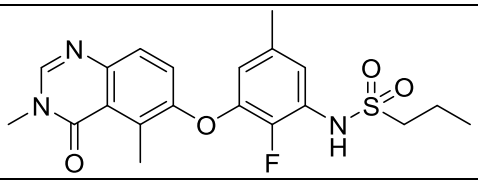
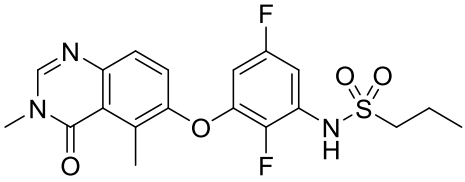
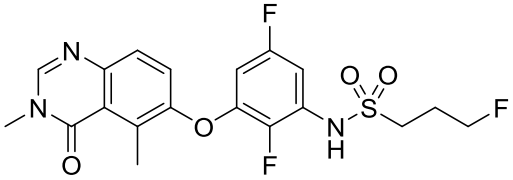
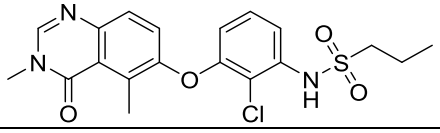
21		34.7	
22		13.65	
23		3.25	2.7
24		9.05	
25		0.34	
26		49.2	
27		206.9	
28		2.0	
29		173.95	

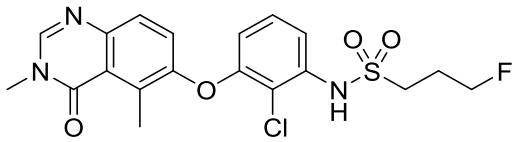
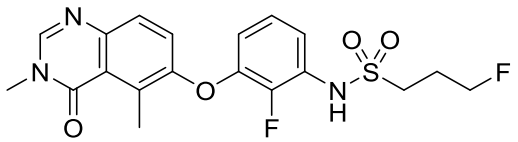
30		45.5	
31		25.1	
32		92.7	
33		24	
34		8.9	
35		24.5	
36		26.4	
37		5.5	
38		28.3	
39		52.6	

40		43.85	
41		2819	
42		60.3	
43		259.5	
44		6.05	
45		136.9	
46		147.8	
47		41.7	
48		3	

49		3.95	
50		66.1	
51		63.4	
52		226.4	
53		9.4	
54		188.1	
55		5.4	3.1
56		12.95	
57		96.05	
58		35.5	

59		3.4	
60		9.25	
61		97.65	
62		15.8	
63		2.8	2.4
64		10.4	
65		92.4	
66		4.08	
67		2.0	2.8
68		33	
69		0.46	

70		2.55	
71		16.4	
72		7.7	
73		1.55	
74		3.55	
75		74.85	
76		5.1	
77		4.25	
78		10.75	

79		8.55	
80		20.75	

Ejemplo B

MDR1 LLC-PK1 y BCRP MDCKII ensayo de permeabilidad

Las células LLC-PK1 transfectadas con LLC-PK1 y MDR1 se cultivaron y sembraron en placas de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, con la excepción de que los medios de paso contenían solo suero bovino fetal al 2% para extender el tiempo de paso a siete días.

Las células MDCKII transfectadas con BCRP se cultivaron y sembraron en placas de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Condiciones de ensayo incluidas con y sin el inhibidor específico de BCRP, KO143, a una concentración de 0.3 µM para determinar la contribución de BCRP al valor de salida del compuesto de prueba.

Se utilizaron controles tanto positivos como negativos para evaluar la funcionalidad de la salida de P-gp o BCRP en los ensayos. Las soluciones de reserva para los controles de ensayo y el artículo de prueba se prepararon en DMSO para concentraciones de prueba finales de 10 y 1 µM, respectivamente. La concentración orgánica final en el ensayo fue del 1%. Todas las soluciones de dosificación contenían 10 µM de lucifer amarillo para controlar la integridad de monocapa de células LLC PK1 o MDCKII.

Para la determinación apical a basolateral (A a B), se agregaron 75 µL del artículo de prueba en tampón de transporte al lado apical de los transpozos individuales y se agregaron 250 µL de medio basolateral, sin compuesto o amarillo lucifer, a cada pocillo. Para la determinación basolateral a apical (B a A), se agregaron 250 µL de artículo de prueba en tampón de transporte a cada pocillo y se agregaron 75 µL de tampón de transporte, sin compuesto o amarillo lucifer, a cada transpozo. Todas las pruebas se realizaron por triplicado, y cada compuesto se probó para el transporte apical a basolateral y basolateral a apical. Las placas se incubaron durante 2 horas en un agitador orbital de titulación Lab-Line Instruments (VWR, West Chester, PA) a 50 rpm y 37°C con

5% de CO_2. Se retiraron todas las placas de cultivo de la incubadora y se retiraron 50 µL de medio de la porción apical y basolateral de cada pocillo y se agregaron a 150 µL de labetalol 1 µM en acetonitrilo 2:1 (acetonitrilo): H_2O, v/v.

Las placas se leyeron usando un Fluorómetro Gemini de Molecular Devices (Sunnyvale, CA) para evaluar las concentraciones de lucifer amarillo a longitudes de onda de excitación/emisión de 425/535 nm. Estos valores se aceptaron cuando se encontró que estaban por debajo del 2% para el flujo apical a basolateral y del 5% basolateral a apical a través de las monocapas de células MDCKII transfectadas con MDR1 o LLC-PK1 transfectadas con BCRP. Las placas se sellaron y los contenidos de cada pocillo se analizaron por LC MS/MS. Las concentraciones del compuesto se determinaron a partir de la relación de las áreas de pico del compuesto con el patrón interno (labetalol) en comparación con la solución de dosificación.

Análisis LC-MS

El sistema LC-MS/MS estaba compuesto por un muestreador automático HTS-PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC), un HPLC HP1200 (Agilent, Palo Alto, CA) y un sistema MDS Sciex 4000 Q Trap (Applied Biosystems, Foster City , CA). La separación cromatográfica del analito y el patrón interno se logró a temperatura ambiente usando una columna C18 (Kinetics®, 50 x 300 mm, tamaño de partícula de 2.6 µm, Phenomenex, Torrance, CA) junto con condiciones de gradiente usando fases móviles A (agua que contiene 1% de alcohol isopropílico y 0.1% de ácido fórmico) y B (0.1% de ácido fórmico en acetonitrilo). El tiempo de ejecución total, incluido el reequilibrio, para una sola inyección fue de 1.2 minutos. La detección espectrométrica de masas de los analitos se realizó utilizando el modo positivo de pulverización iónica. Las respuestas de los analitos se midieron mediante monitoreo de reacción múltiple (MRM) de transiciones únicas para cada compuesto (el ión precursor protonado y los iones de productos seleccionados para cada artículo de prueba y *m/z* 329 a *m/z* 162 para el labetalol, el estándar interno).

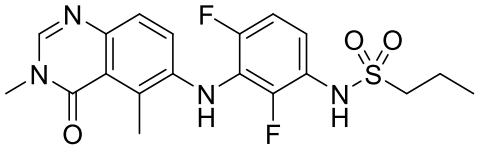
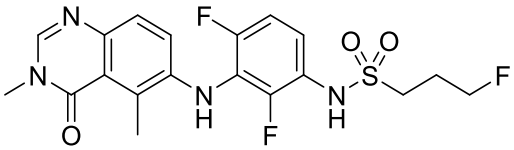
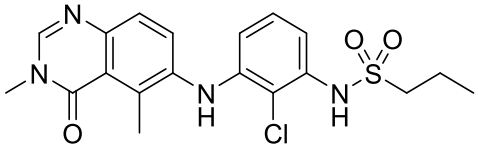
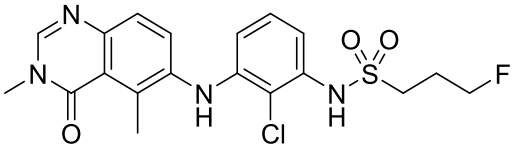
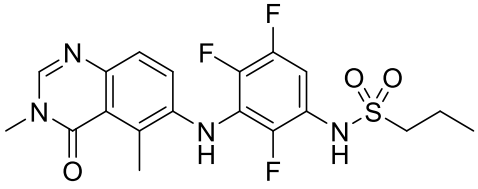
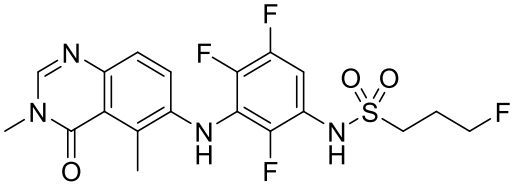
El coeficiente de permeabilidad (Papp) se calcula a partir de la siguiente ecuación:

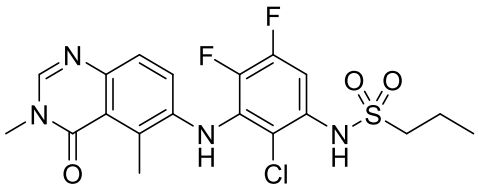
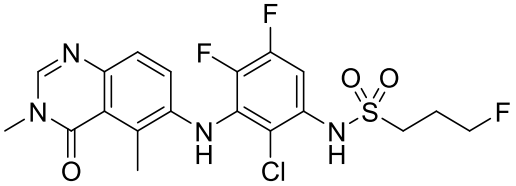
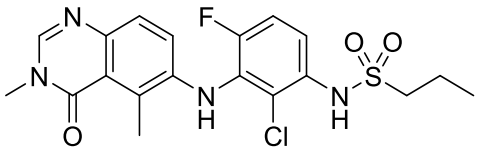
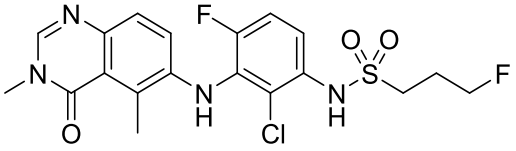
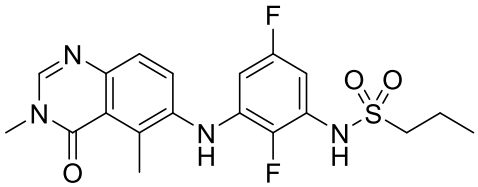
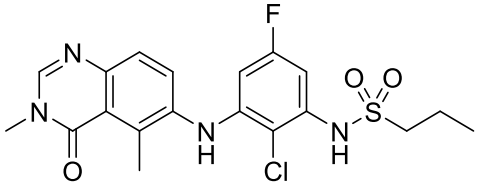
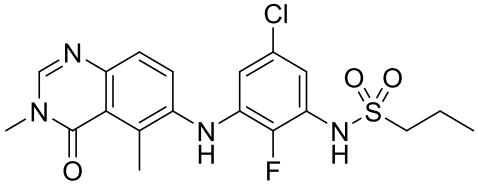
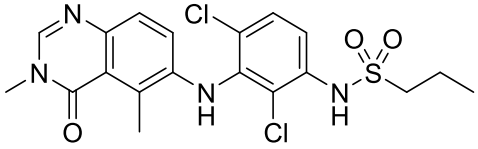
$$Papp = [((C_d * V * (1x10^6))/(t * 0.12 cm^2 * C)]$$

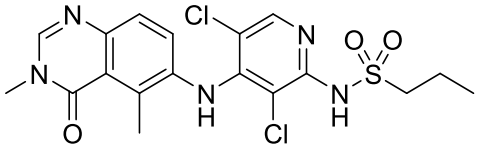
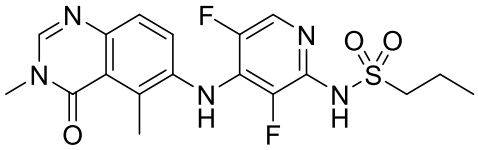
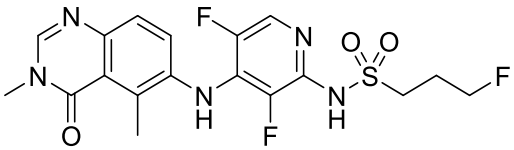
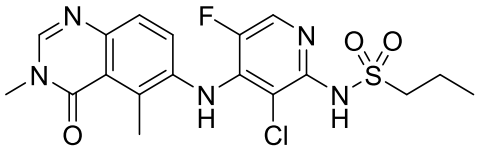
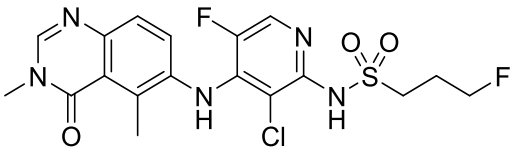
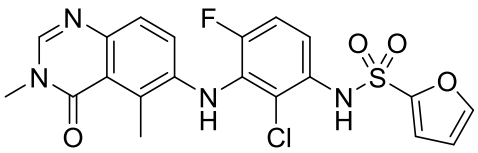
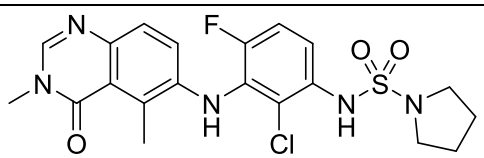
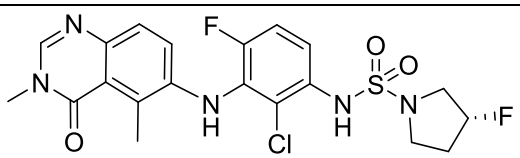
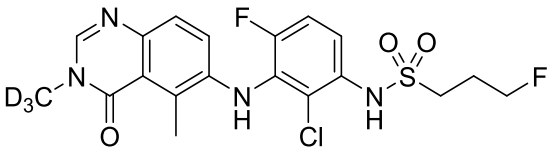
en donde Cd, V, t y C_0 son la concentración detectada (µM), el volumen en el lado de dosificación (ml), el tiempo de incubación y la concentración de dosificación inicial (µM), respectivamente. Los cálculos para Papp se hicieron para cada réplica y luego se promediaron. Los coeficientes de permeabilidad para los compuestos de fórmula I se

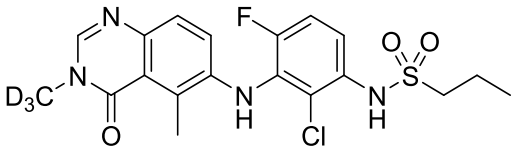
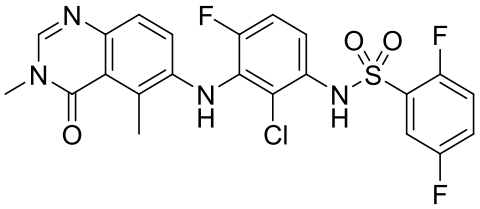
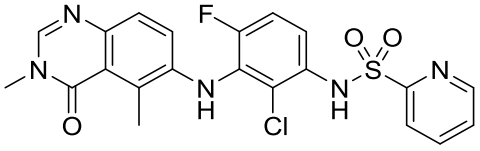
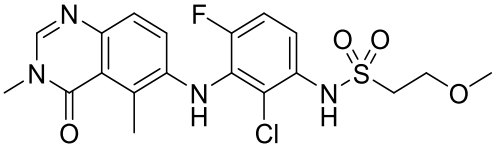
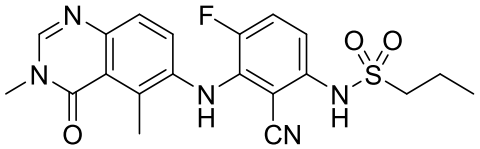
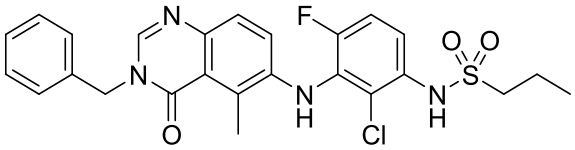
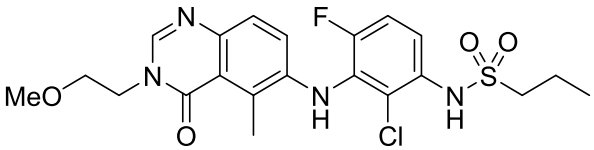
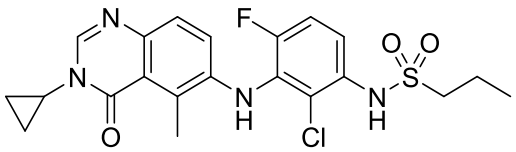
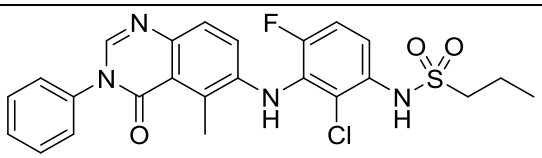
proporcionan en la tabla B1. En este ensayo, se define que un compuesto tiene una alta permeabilidad si la permeabilidad es mayor que 8 x 10^{-6} cm/seg, un compuesto se define que tiene una permeabilidad media si la permeabilidad es de 2 x 10^{-6} cm/seg a 8 x 10^{-6} cm/seg, y se define que un compuesto tiene baja permeabilidad si la permeabilidad es inferior a 2 x 10^{-6} cm/seg.

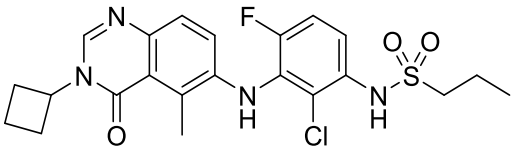
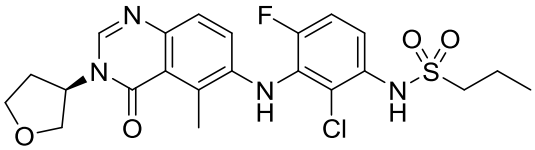
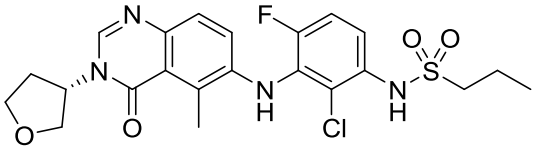
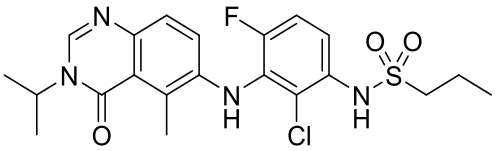
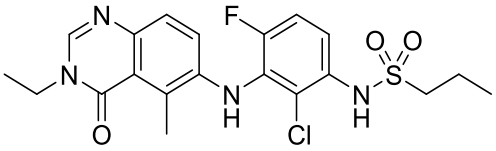
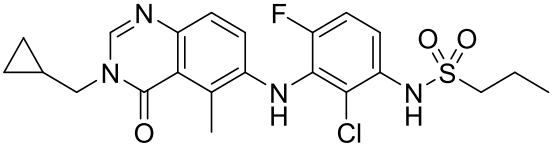
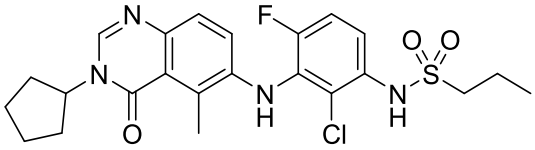
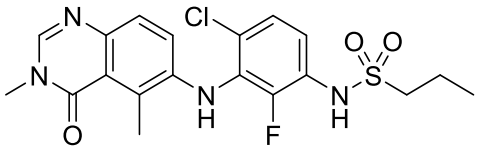
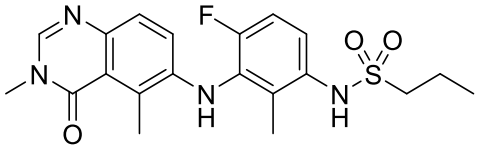
Tabla B1

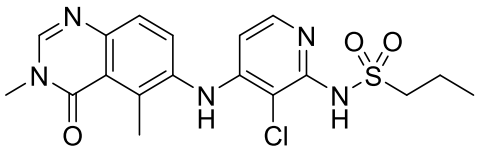
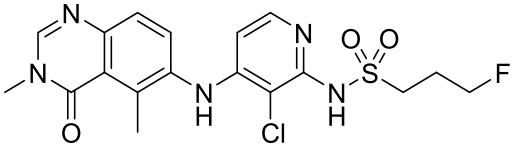
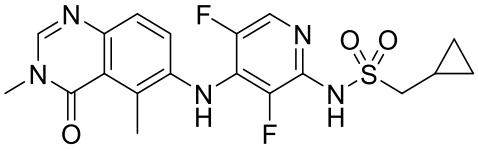
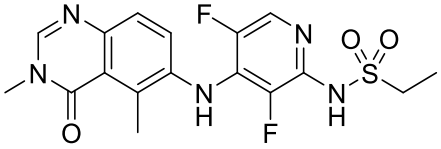
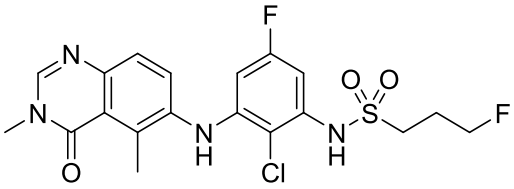
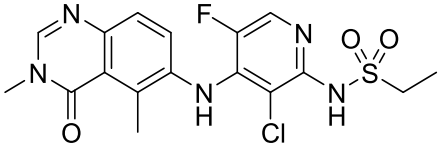
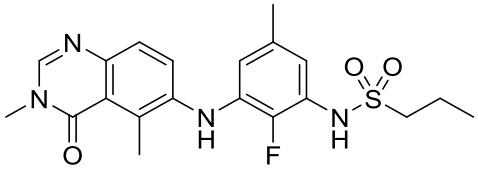
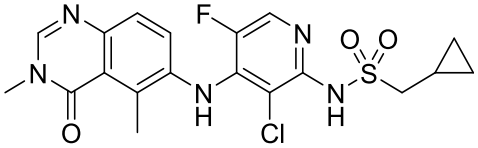
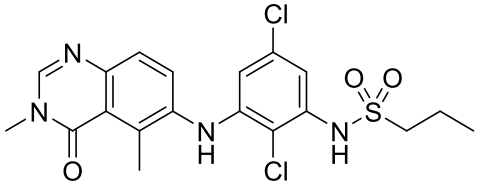
Ej. #	Estructura	Permeabilidad (*10^{-6}cm/s)
1		34.86
2		30.11
3		25.82
4		34.55
5		26.73
6		22.25

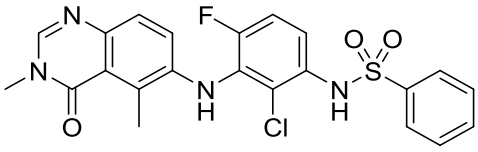
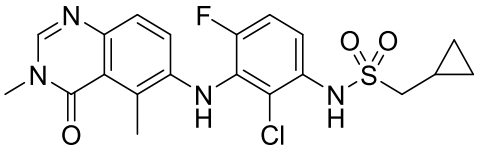
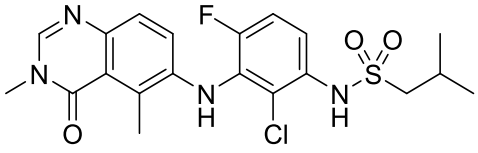
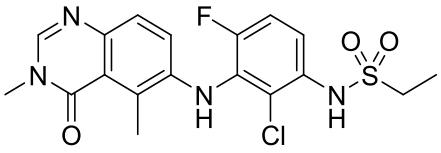
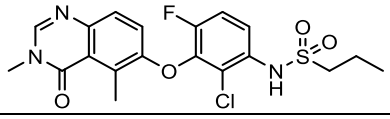
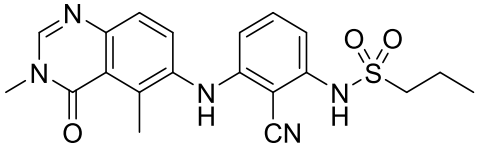
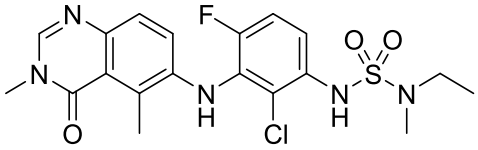
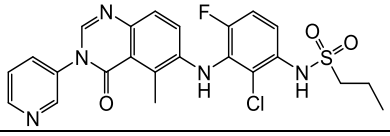
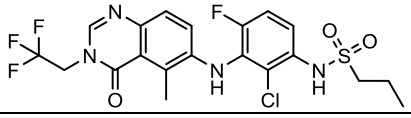
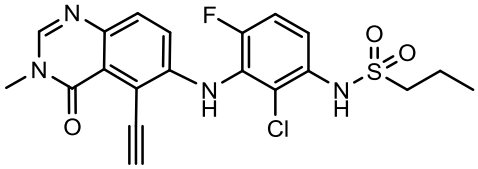
7		26.28
8		27.48
9		27.83
10		41.05
11		28.64
12		26.97
13		24.3
14		26.48

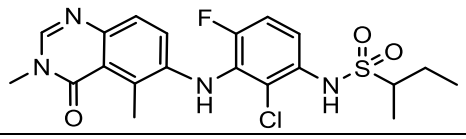
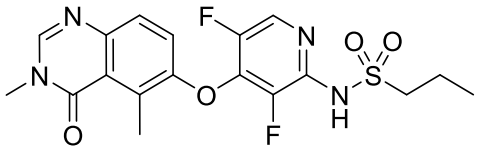
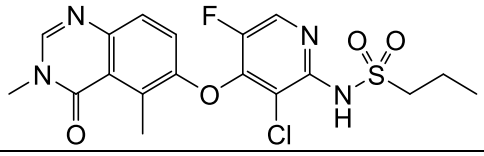
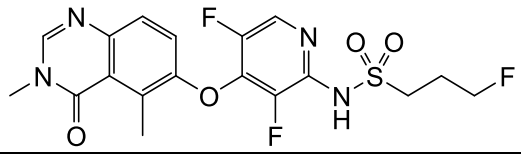
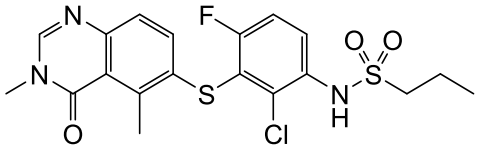
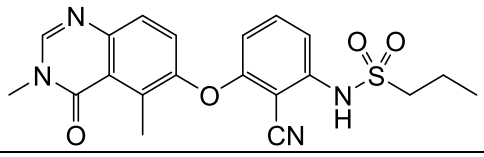
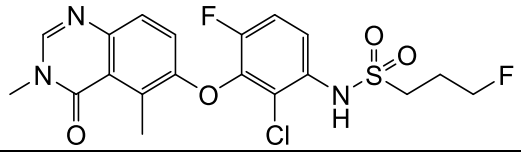
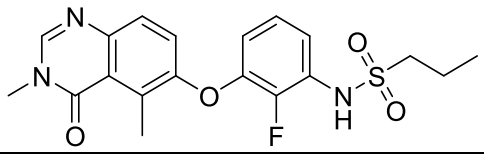
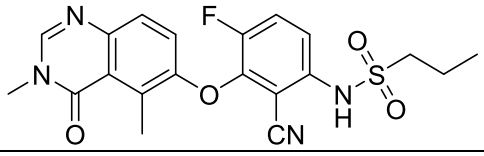
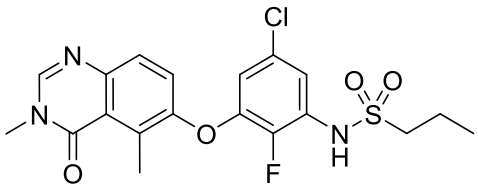
15		24.09
16		21.29
17		6.65
18		27.89
19		15.93
20		32.9
21		19.24
22		34.31
23		39.52

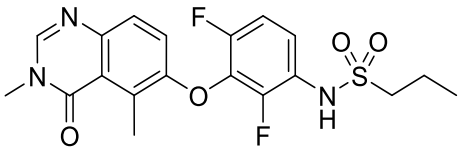
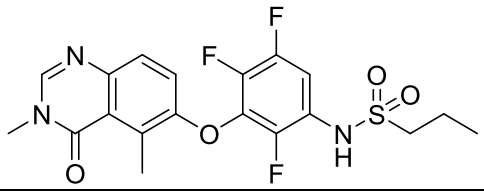
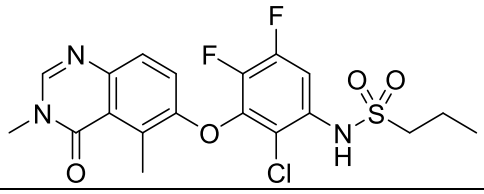
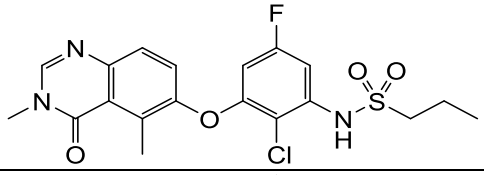
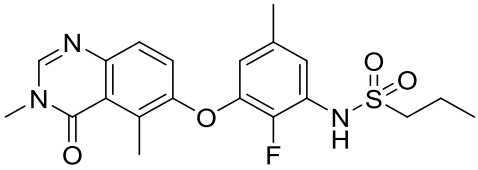
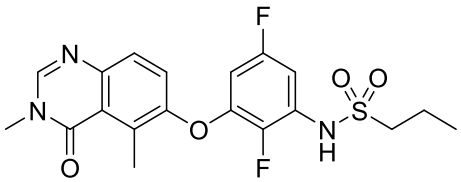
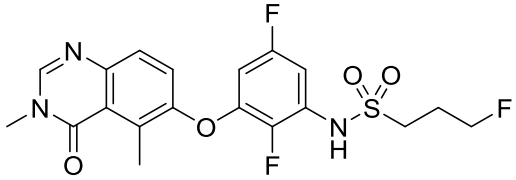
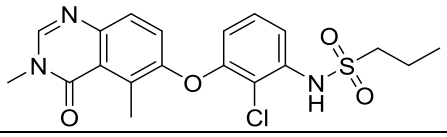
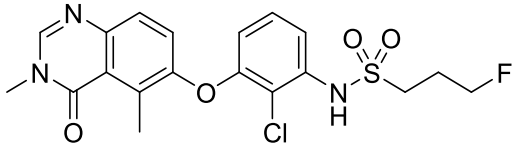
24		25.6
25		22.07
26		30.16
27		34.5
28		26.82
29		11.97
30		24.78
31		24.52
32		15.63

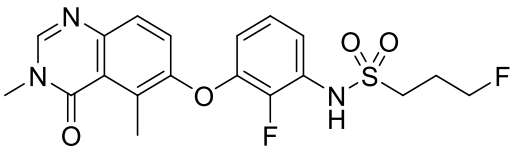
33		21.94
34		27.67
35		29.45
36		N/A
37		29.91
38		20.63
39		14.16
40		28.73
41		29.79

42		18.35
43		8.75
44		24.2
45		16.56
46		30.74
47		25.7
48		25.83
49		30.68
50		21.88

51		27.16
52		28.91
53		27.13
54		35.81
55		23.84
55		25.46
56		N/A
58		27.58
59		25.1
60		28.99

61		26.62
62		26.34
63		26.09
64		9.78
65		176.63
66		23.15
67		27.55
68		28.47
69		24.43
70		19.11

71		25.09
72		25.57
73		47.51
74		28.36
75		21.51
76		31.8
77		25.64
78		29.02
79		23.12

80		42.47

N/A: no disponible

Se calcula una relación de eflujo a partir de los datos medios de Papp apical a basolateral (A-B) y los datos de Papp basolateral a apical (B-A):

Relación de flujo de salida = P_{app}(B-A)/P_{app}(A-B)

Las relaciones de flujo de salida para compuestos representativos descritos en el documento WO 2012/118492, específicamente los compuestos de los ejemplos 34 y 37, cuando se prueban en este ensayo, se muestran en la tabla B2, y las relaciones de flujo de salida para los compuestos de fórmula I (incluidos los compuestos de fórmula II y III) cuando se prueban en este ensayo se proporcionan en la tabla B3. Compuestos de fórmula II (ejemplos 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 y 80) y la fórmula III (ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67) muestran una tendencia hacia relaciones de flujo de salida más bajas en los ensayos MDR1 y BCRP comparados a los compuestos representativos en el documento WO 2012/118492, lo que indica que los compuestos de las fórmulas II y III tendrán una mayor penetración cerebral en comparación con los compuestos representativos del documento WO 2012/118492.

Tabla B2

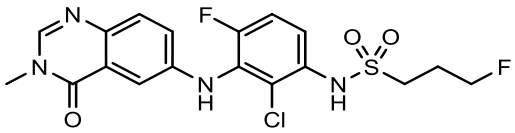
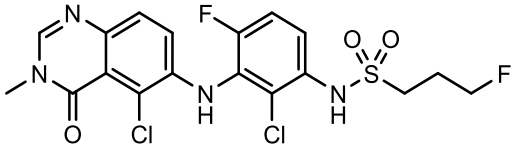
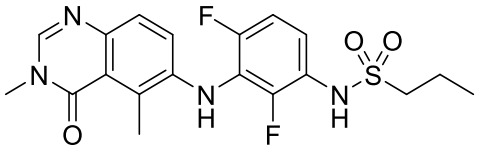
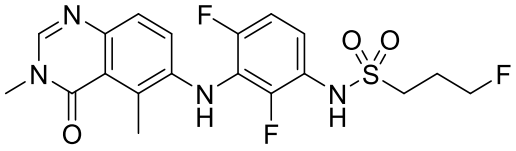
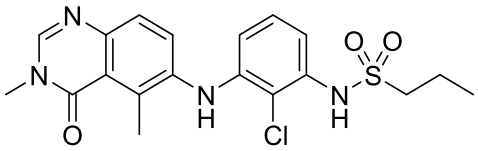
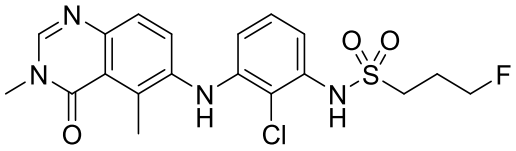
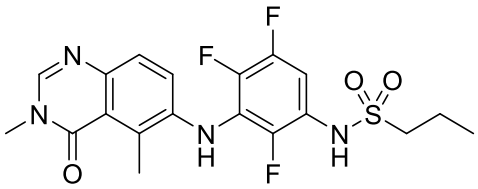
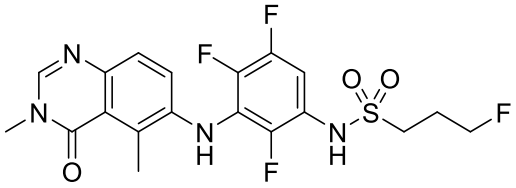
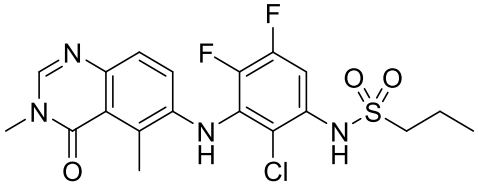
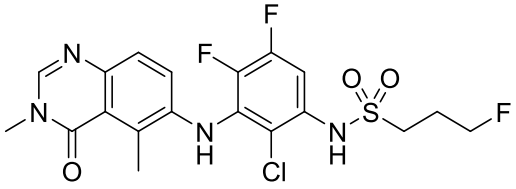
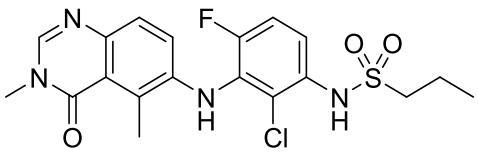
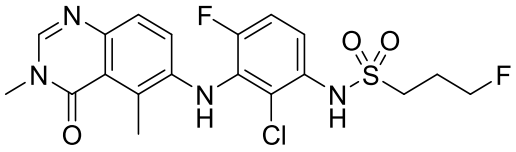
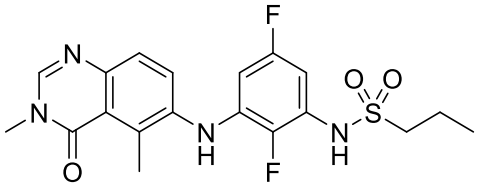
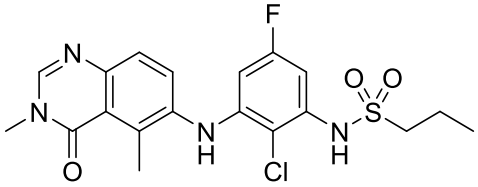
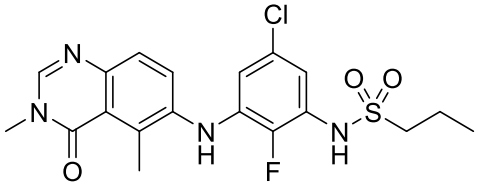
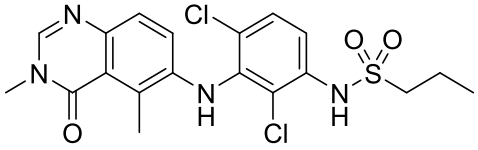
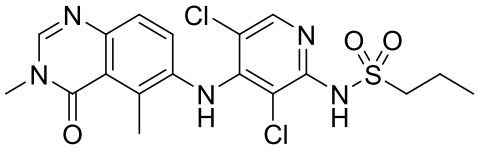
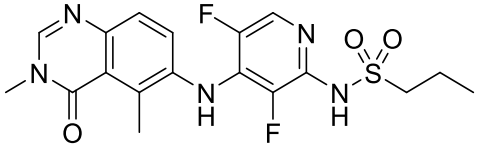
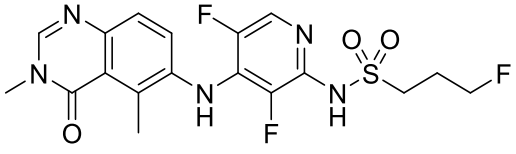
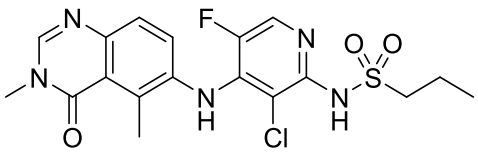
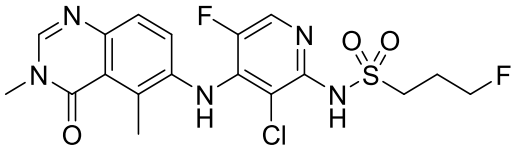
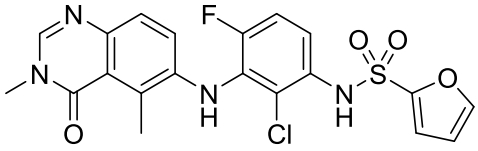
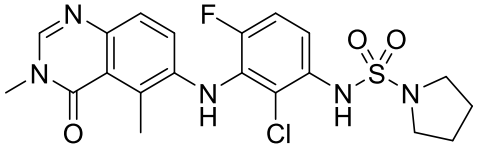
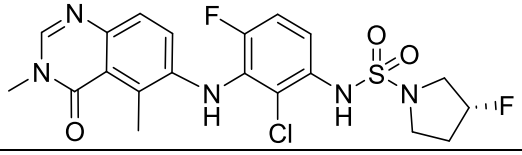
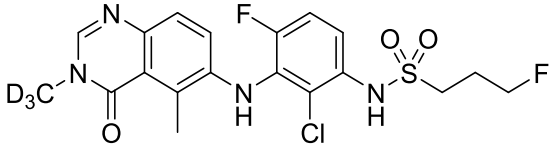
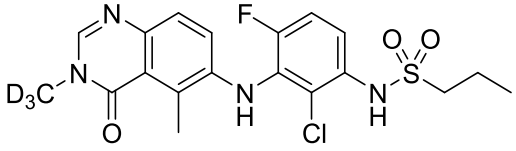
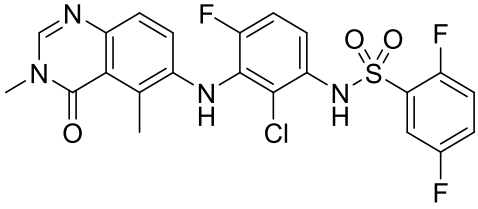
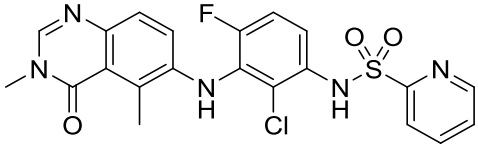
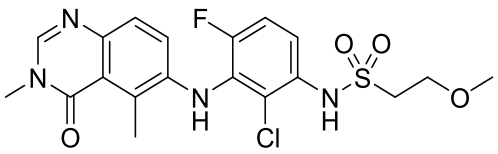
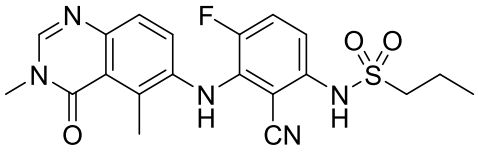
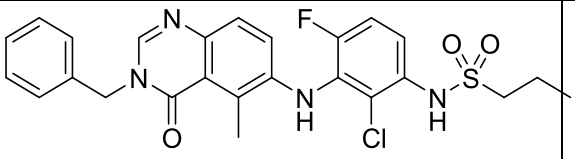
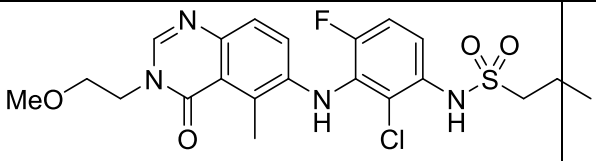
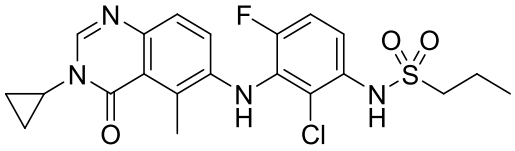
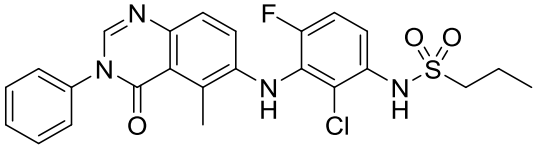
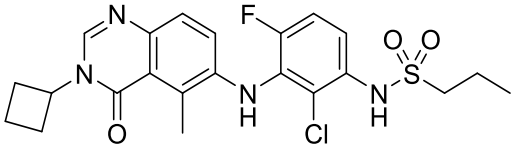
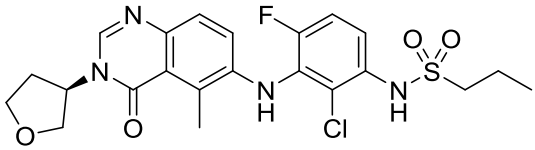
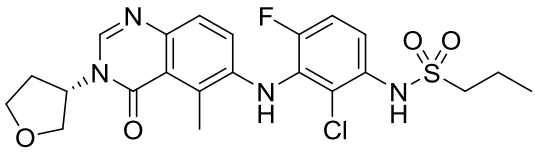
Fuente de compuesto	Estructura	MDR1	BCRP
WO 2012/118492 ejemplo 34		8.89	7.68
WO 2012/118492 ejemplo 37		1.9	8.6

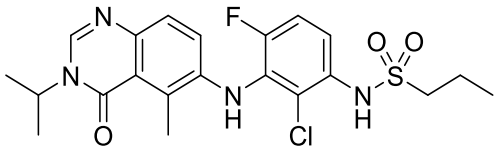
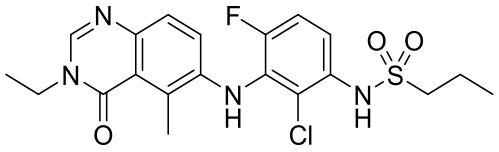
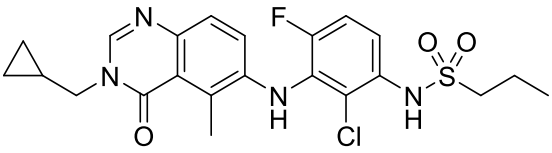
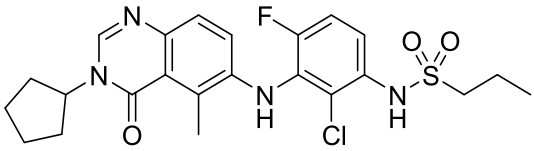
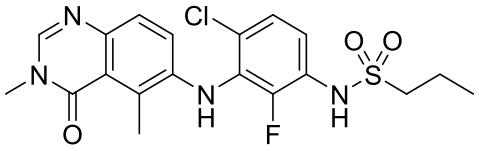
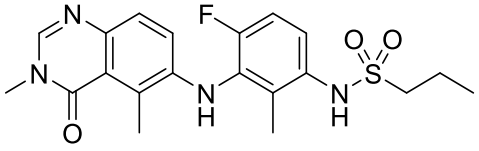
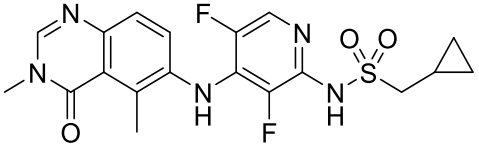
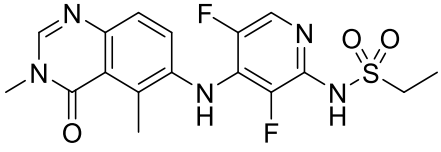
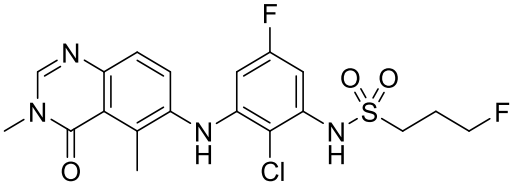
Tabla B3

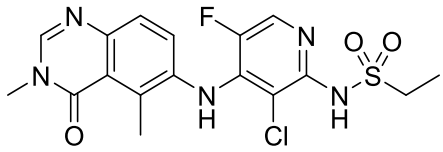
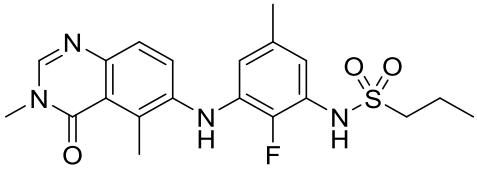
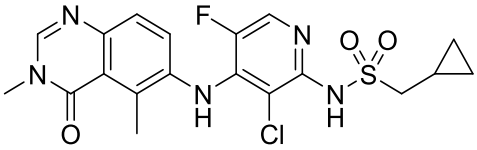
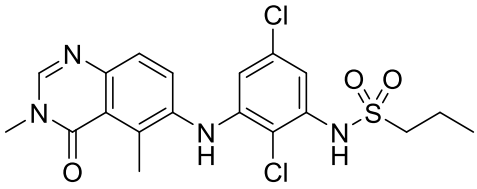
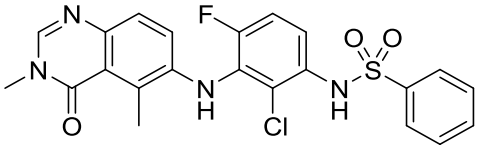
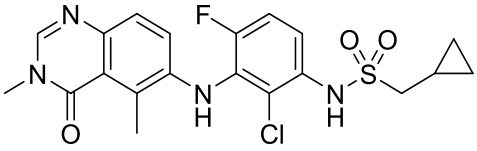
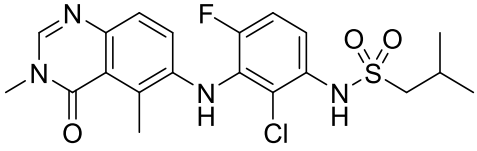
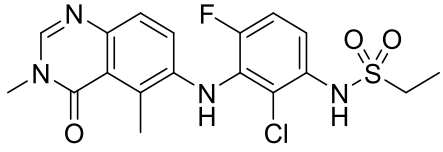
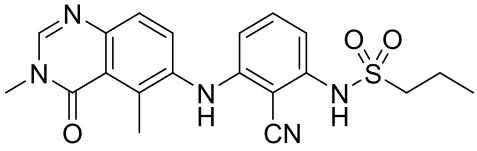
Ex. #	Structure	MDR1	BCRP
1		1.68	3.4
2		3.92	18.56
3		1.37	0.87
4		1.14	1.85
5		2.24	8.33
6		4.68	25.22
7		1.3	1.64
8		1.61	11.22

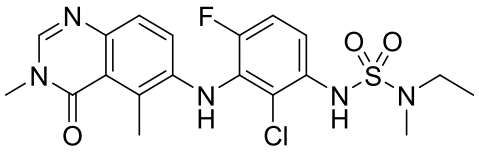
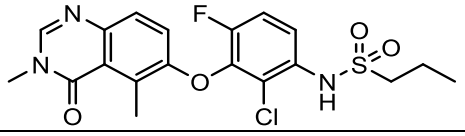
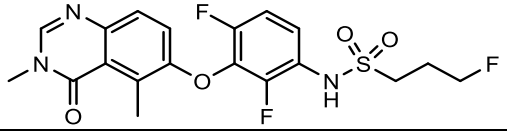
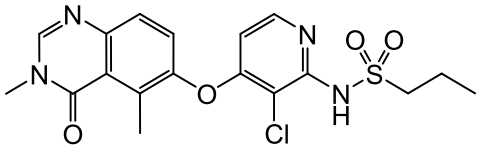
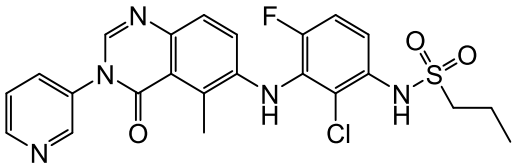
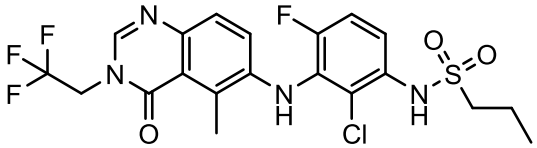
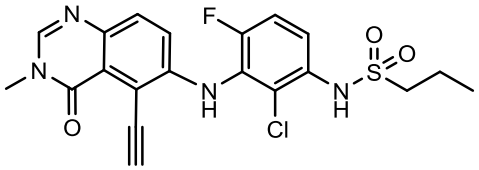
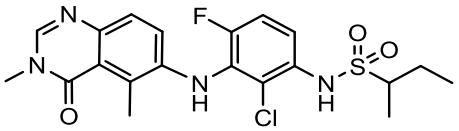
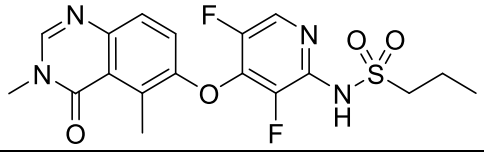
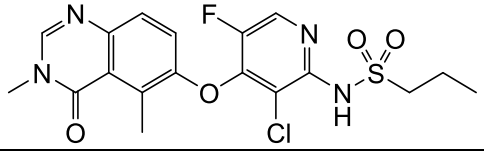
9		1.26	1.23
10		1.15	4.47
11		1.65	2.35
12		0.93	1.13
13		1.35	1.51
14		1.38	1.08
15		1.87	4.5
16		4.76	20.34
17		5.07	25.3

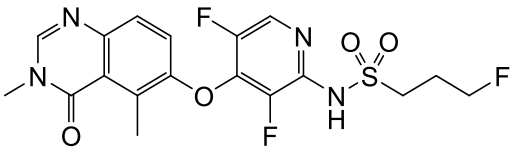
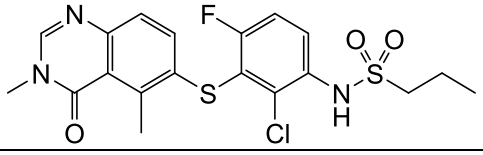
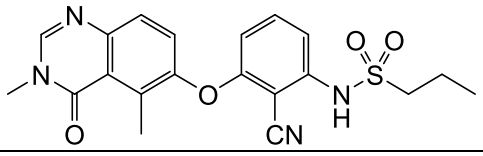
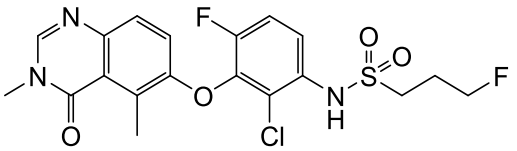
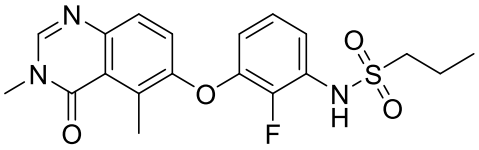
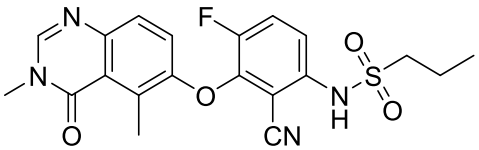
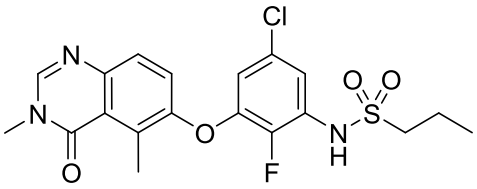
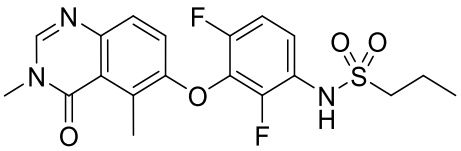
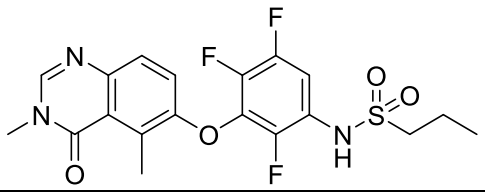
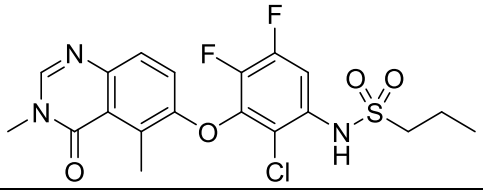
18		1.52	10.37
19		3.24	21.13
20		1.86	7.43
21		1.22	0.77
22		1.63	1.49
23		1.57	3.49
24		1.59	1.18
25		1.82	1.8
26		2.04	6.46

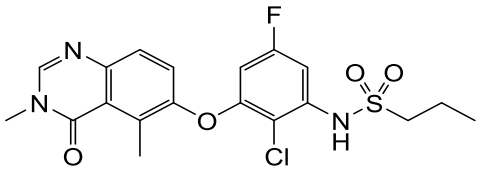
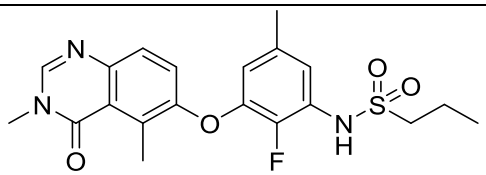
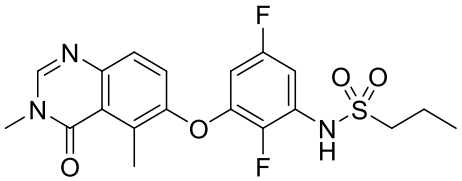
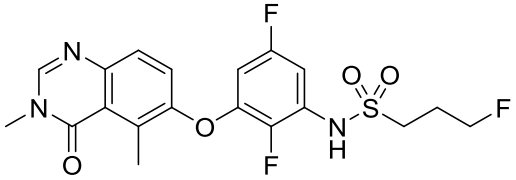
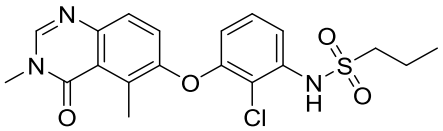
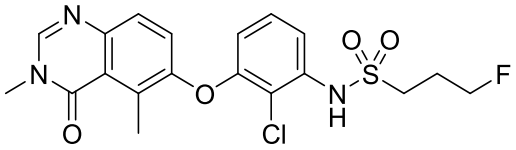
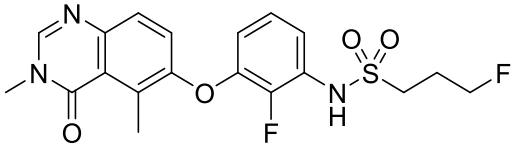
27		1.4	2.09
28		6.46	32.97
29		1.61	0.87
30		2.59	1.92
31		1.59	1.64
32		0.86	1
33		1.2	1.33
34		1.81	2.19
35		1.92	1.78

36		1.17	1.22
37		0.94	0.87
38		1.15	1.57
39		1.29	1.33
40		2.2	2.87
41		2.79	3.28
42		5.26	23.73
43		5.24	26.02
44		1.05	2.84

45		2.47	11.29
46		1.43	1.48
47		1.84	7.93
48		1	0.9
49		1.24	0.97
50		1.54	1.13
51		1.64	1.28
52		1.76	1.28
53		2.6	22.97

54		N/A	0.93
55		1.1	0.83
56		2.81	3.14
57		0.91	2.08
58		2.26	1.93
59		1.36	1.08
60		2.3	2.35
61		1.2	0.84
62		2.3	22.5
63		1.3	7.7

64		10.9	31.0
65		1.4	0.9
66		1.7	27.9
67		1.8	1.8
68		1.2	1.3
69		4.1	23.8
70		1.73	1.17
71		2.4	0.86
72		1.86	1.81
73		0.93	0.3

74		1.13	0.92
75		1.57	0.73
76		1.45	1.26
77		1.91	4.24
78		1.16	0.96
79		2.14	1.06
80		1.3	2.03

N/A: no disponible

Ejemplo C

PK (relación de plasma libre de cerebro a libre) (ratón)

La capacidad de los compuestos representativos para penetrar el BBB en ratones se determinó evaluando la relación de concentración de plasma no unido de cerebro a no unido (también denominado cerebro libre a plasma libre) en ratones macho CD-1.

Los niveles de compuestos cerebrales se generaron a partir de la dosificación oral de PK de ratón con tiempos de muestreo típicos de 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación de sonda oral a 10 mg/kg. Las muestras de cerebro se almacenaron a -20 ±

5°C antes del análisis. Las concentraciones del compuesto de prueba en el homogeneizado de cerebro de ratón se determinaron por cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) después de la precipitación de proteínas con acetonitrilo. Se preparó por duplicado una curva de calibración de 12 puntos, que oscilaba entre 0.5 y 10,000 ng/ml. Una solución de 400 µg/ml de compuesto de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) se diluyó en serie (3 veces) en DMSO al 100%, y luego se agregaron 2.5 µL de cada solución estándar a 100 µL de cerebro de ratones CD-1 macho homogenado. Para imitar la extracción en la curva estándar, se agregaron 2.5 µL de DMSO a todas las muestras de prueba. Tanto las muestras de calibración como las de homogeneización cerebral de prueba se añadieron con 10 µL de un IS (1 µg/mL de un análogo estructural). Se generó homogeneizado cerebral agregando 0.75 ml de agua:MeOH 4:1 a cada muestra de cerebro seguido de homogeneización durante 1 minuto con tubos batidores de perlas a 6 m/s usando un MP Fast Prep-24®. Las proteínas se precipitaron a partir de 100 µl de muestra de homogeneizado cerebral mediante la adición de 300 µl de acetonitrilo. Las muestras se mezclaron en vórtice durante 5 minutos y se centrifugaron en una centrífuga Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA; rotor SX4750A) durante 15 minutos a aproximadamente 1,500 x g 4°C. Se transfirió una alícuota de 100 µl de cada sobrenadante a través de un pipeteador personal de 550 µl (diseños de albaricoque, Monrovia, CA) a placas de 96 pocillos y se diluyó 1:1 con agua de grado HPLC. Las placas resultantes se sellaron con aluminio para análisis LC-MS/MS.

Las relaciones cerebro-plasma se calcularon utilizando la concentración de compuesto medida en el cerebro dividida por la concentración de compuesto medida en el plasma. Las relaciones cerebro-plasma siempre se generaron a partir de un solo animal y punto de tiempo. Las relaciones de plasma libre de cerebro a libre se calcularon multiplicando la relación de cerebro a plasma por la fracción libre de homogeneizado de cerebro in vitro dividida por la fracción libre de plasma in vitro utilizando la siguiente ecuación: (B/P)*(Bfu/Pfu).

La tabla C1 proporciona relaciones de plasma libre a cerebro libre de los compuestos de los ejemplos 34 y 37 descritos en el documento WO 2012/118492 cuando se prueban en el ensayo del ejemplo C. La tabla C2 proporciona las relaciones de plasma libre a cerebro libre de los compuestos de Los ejemplos 1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67 descritos aquí. Los datos en la tabla C1 y la tabla C2 demuestran la mejora inesperada en las proporciones de plasma libre de cerebro a libre para los compuestos de los ejemplos

1, 4, 7, 9, 10, 23, 55, 63 y 67.

Tabla C1

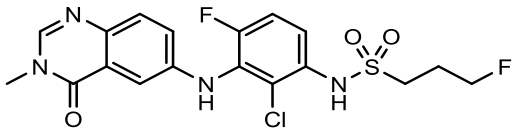
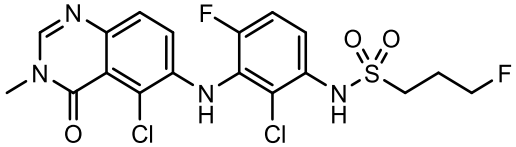
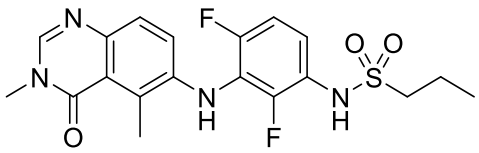
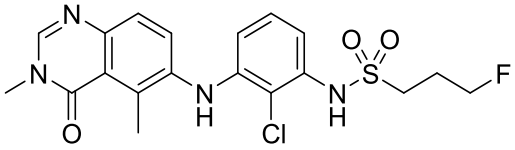
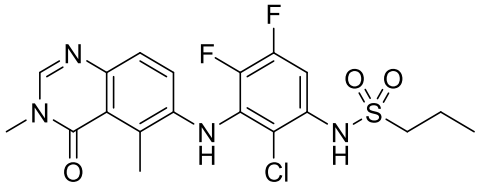
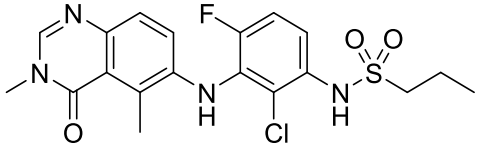
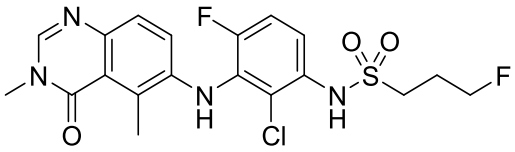
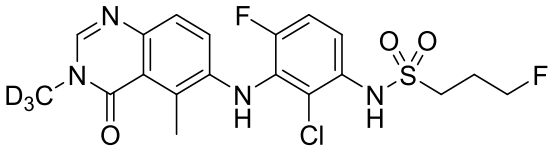
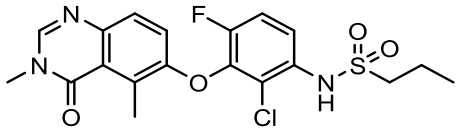
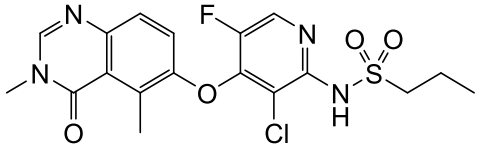
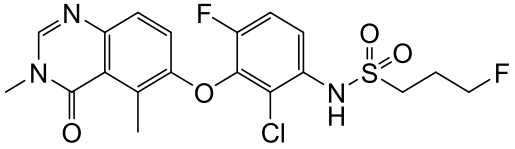
Fuente de compuesto	**Estructura**	**Relación B/P (libre)**
WO 2012/118492 ejemplo 34		0.08-0.14
WO 2012/118492 ejemplo 37		0.12-0.15

Tabla C2

Ej. #	Estructura	**Relación B/P (libre)**
1		0.3-0.62
4		0.35-1.60
7		0.87-1.19
9		0.76-1.04

10		0.64-1.0
23		0.44-0.59
55		0.46-0.51
63		0.34-0.4
67		0.40-0.49

Ejemplo D

Eficacia y supervivencia de A375-Luciferase intracraneal después del tratamiento con N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra (ejemplo 82)

Se obtuvieron ratones hembra NC/nu NCr de Envigo (Indianapolis, IN) a las 5-6 semanas de edad y se alojaron en grupos de 5. Después de un período mínimo de aclimatación de una semana, los ratones recibieron inyecciones intracraneales ortotópicas (ic) de 3.0 x 10^3 A375 -células tumorales de luciferasa suspendidas en un volumen de 10 µl de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco al 0.9% estéril (DPBS) utilizando el enfoque de arriba hacia abajo (Laursen y Belknap, 1986). Siete días después del implante celular (Día 1), los animales se aleatorizaron y se clasificaron en cinco grupos (n = 10/grupo). A los ratones que portaban xenoinjertos tumorales intracraneales con A375-luciferasa se les administraron compuestos de prueba N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra (ejemplo 82) y el inhibidor de MEK binimetinib como agentes únicos o en

combinación.

Los compuestos de prueba se administraron a un volumen de dosis de 10 ml/kg, y los vehículos se combinaron para cada grupo para controlar el estrés de dosificación, es decir, todos los grupos recibieron dos veces al día (BID) la administración de dosis por sonda oral (PO) a los volúmenes de dosis relevantes y programa que se muestra en la tabla 9. El crecimiento del tumor se controló midiendo la actividad de luciferasa dos veces por semana. El flujo total/ratón puede variar en un orden de magnitud el día 1 del inicio del estudio (inicio de la dosificación). El flujo total se normalizó por ratón asignando la primera medición de flujo en el día 2 como 100%. La pérdida de peso corporal como indicador de la progresión del tumor se determinó diariamente durante el intervalo de dosificación y luego según sea necesario (al menos una vez por semana). La supervivencia se evaluó hasta el día 90 (30 días después del cese de la dosis).

Tabla 9

Grupo	Compuesto	Dosis 60 días BID (mg/kg)	Ruta	# de animales
1	Vehículo 1%Affinisol HPMC/0.1%SDS	10 mL/kg	PO	10
2	Ejemplo 82	10	PO	10
3	Ejemplo 82/ binimetinib	10 / 3.5	PO	10
4	Ejemplo 82	30	PO	10
5	Ejemplo 82/binimetinib	30 / 3.5	PO	10

Las dosis y los programas empleados en este estudio fueron bien tolerados en todos los grupos con una pérdida de peso corporal máxima <5% por la administración del compuesto y no se atribuyeron muertes a la administración del artículo de prueba.

El compuesto del ejemplo 82 administrado como un agente único fue altamente

efectivo en este modelo en ambas dosis empleadas. El ejemplo 82 administrado dos veces al día (BID) durante 60 días consecutivos por sonda oral (PO) tuvo un efecto significativo sobre el crecimiento tumoral como se muestra en la figura 15.

El compuesto del ejemplo 82 y binimetinib administrado en combinación fueron significativamente más efectivos que el ejemplo 82 solo, como se muestra en la figura 15. La combinación aumentó significativamente la inhibición del crecimiento tumoral y mejoró la supervivencia en un modelo de ratón de melanoma metastásico V600E como se muestra en la figura 16 y como se resume en la tabla 10.

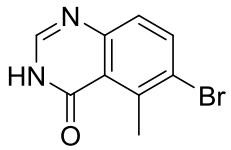
Tabla 10

Grupo de tratamiento	**Supervivencia (# animales en día 90)**
Vehículo	0/10
Ejemplo 82 (10 mg/kg)	6/10
Ejemplo 82 (10 mg/kg) + binimetinib (3.5 mg/kg)	8/10
Ejemplo 82 (30 mg/kg)	6/10
Ejemplo 82 (30 mg/kg) + binimetinib (3.5 mg/kg)	9/10

Ejemplos sintéticos

Preparación de intermediarios sintéticos

Intermediario P1

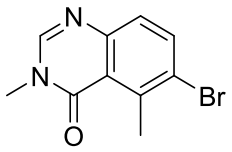


6-bromo-5-metilquinazolin-4-(3*H*)-ona

El ácido 6-amino-3-bromo-2-metilbenzoico (10 g, 43 mmol) y el acetato de formamidina (5.4 g, 52 mmol) se disolvieron en etanol (172 ml) en un matraz de 500 ml con un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (300 ml) y se agitó vigorosamente durante 60 minutos. El sólido resultante se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con agua (500 ml). Los sólidos

se secaron al vacío para proporcionar 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (6.9 g, 66%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 239.0, 241.0 (M+H).

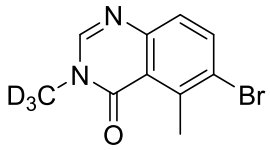
Intermediario P2



6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3*H*)-ona

Se disolvieron 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (**Intermediario P1**) (11 g, 46.0 mmol), carbonato de potasio (14.0 g, 101 mmol) y yodometano (13.1 g, 92.0 mmol) en DMF anhidro (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción completa se vertió directamente en 900 ml de agua y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron durante la noche a alto vacío para proporcionar 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona ((10.1 g, 87%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 253.0, 255.0 (M+H).

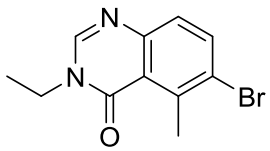
Intermediario P3



6-bromo-5-metil-3-(metil-d3)quinazolin-4(3H)-ona

A un matraz de 50 ml se le añadió 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (3.37 g, 14.1 mmol), DMF (94,0 ml), carbonato de potasio (4.29 g, 31.0 mmol) y yodometano-d3 (1.75 ml, 28.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por recristalización en EtOAc para proporcionar 6-bromo-5-metil-3-(metil-d3)quinazolin-4(3*H*)-ona (2.94 g, 81%) como un sólido. MS (apci, *m/z*) = 256.0, 258.0 (M+H).

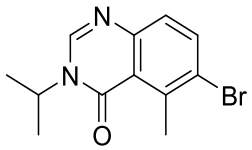
Intermediario P4



6-bromo-3-etil-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A un matraz de 10 ml se añadió 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.100 g, 0.418 mmol), yodoetano (0.101 mL, 1.25 mmol), carbonato de cesio (0.204 g, 0.627 mmol) y DMF (4 ml). El matraz se selló con un tabique de goma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 30% a 70% para proporcionar 6-bromo-3-etil-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.060 g, 53%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 267.0, 269.0 (M+H).

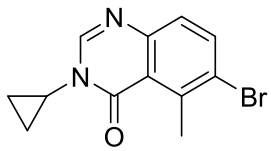
Intermediario P5



6-bromo-3-isopropil-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A un matraz de 10 ml se añadió 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.100 g, 0.418 mmol), 2-yodopropano (0.125 ml, 1.25 mmol), carbonato de cesio (0.204 g, 0.627 mmol) y DMF (4 ml). El matraz se selló con un tabique de goma y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 30% a 70% para proporcionar 6-bromo-3-isopropil-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.0716g, 61%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 281.0, 283.0 (M+H).

Intermediario P6

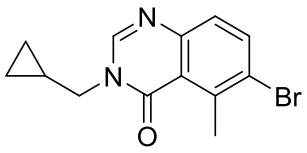


6-bromo-3-ciclopropil-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A un matraz de 10 ml se añadió ácido ciclopropilborónico (0.036 g, 0.42 mmol), 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.05 g, 0.21 mmol), carbonato de

cesio (0.14 g, 0.42 mmol) y dioxano (4 ml). A la suspensión se le añadió 1,10-fenantrolina (0.04 g, 0.2 mmol) y luego acetato de cobre (II) (0.038 g, 0.21 mmol). La mezcla se calentó al aire libre a 80ºC durante 40 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 30% a 70% para proporcionar 6-bromo-3-ciclopropil-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.02 g, 34%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 279.0, 281.0 (M + H).

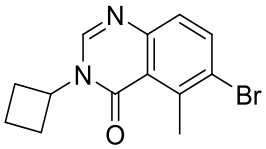
Intermediario P7



6-bromo-3-(ciclopropilmetil)-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A una solución de 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.100 g, 0.418 mmol) en DMF (1.67 mL) se le añadió K_2CO_3 (0.116 g, 0.837 mmol) seguido de (bromometil) ciclopropano (0.102 g, 0.753 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con un NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta un sólido. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/CH_2Cl_2 del 0 al 20% para proporcionar 6-bromo-3-(ciclopropilmetil)-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.108 g, 88%) como un blanco sólido. MS (apci, *m/z*) = 293.0, 295.0 (M+H).

Intermediario P8

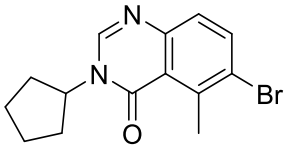


6-bromo-3-ciclobutil-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A un matraz de 10 ml se añadió bromociclobutano (0.118 ml, 1.26 mmol), 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.100 g, 0.418 mmol), carbonato de cesio (0.204 g, 0.627 mmol)) y DMF (2.1 ml). El recipiente se selló con un tabique de goma, se colocó bajo una atmósfera de N_2, se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y luego a 70°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con

acetato de etilo y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 30% a 70% para proporcionar 6-bromo-3-ciclobutil-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.047 g, 38%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 293.1, 295.1 (M+H).

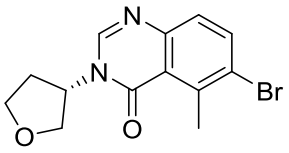
Intermediario P9



6-bromo-3-ciclopentil-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.10 g, 0.42 mmol), DMA seco (4 ml), carbonato de cesio (0.28 g, 0.84 mmol) y yoduro de ciclopentilo (0.12 g, 0.63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10% a 75% para proporcionar 6-bromo-3-ciclopentil-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.045 g, 35%). MS (apci, *m/z*) = 307.0, 309.0 (M+H).

Intermediario P10

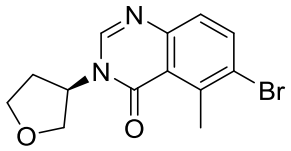


(*S*)-6-bromo-5-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y una entrada de nitrógeno se cargó con 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.10 g, 0.418 mmol), DMF seco (4 ml), (R)-3-yodotetrahidrofurano (0.124 g, 0.627 mmol) y carbonato de cesio (0.273 g, 0.837 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de 12 horas, otro 1.0 equiv. de (R)-3-yodotetrahidrofurano (0.124 g, 0.627 mmol) y 2.0 equiv. de carbonato de cesio (0.273 g, 0.837 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante otras 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto

se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 95% para proporcionar (*S*)-6-bromo-5-metil-3-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (0.054 g, 41%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 309.0, 311.0 (M+H).

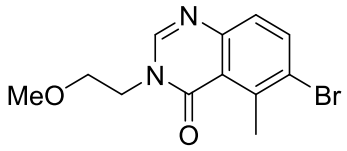
Intermediario P11



(*R*)-6-bromo-5-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)quinizalin-4(3*H*)-ona

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y entrada de nitrógeno se cargó con 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.10 g, 0.42 mmol), DMF seco (4 ml), (S)-3-yodotetrahidrofurano (0.12 g, 0.63 mmol) y carbonato de cesio (0.27 g, 0.84 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 horas, otros 1.5 equiv. de (S)-3-yodotetrahidrofurano (0.12 g, 0.63 mmol) y 2.0 equiv. de carbonato de cesio (0.27 g, 0.84 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante otras 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 85% para proporcionar (R)-6-bromo-5-metil-3-(tetrahidrofurano-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (0.045 g, 35%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 309.0, 311.0 (M+H).

Intermediario P12

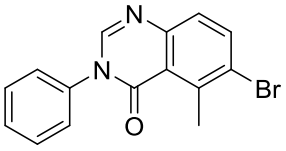


6-bromo-3-(2-metoxietil)-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A una suspensión de 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.100 g, 0.4183 mmol) en DMF (1.67 mL) se añadió K_2CO_3 (0.1214 g, 0.8784 mmol) seguido de 2-bromoetilo éter metílico (0.0786 ml, 0.8366 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con un NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta un sólido. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0 a 30% de EtOAc/CH_2Cl_2 para proporcionar 6-bromo-3-(2-metoxietil)-5-metilquinazolin-4(3H)-ona

(0.105 g, 85%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 297.0, 299.0 (M+H).

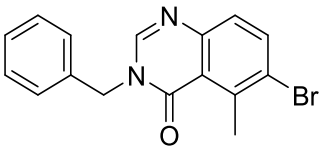
Intermediario P13



6-bromo-5-metil-3-fenilquinazolin-4(3*H*)-ona

Un tubo de presión equipado con una barra de agitación se cargó con 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (0.050 g, 0.21 mmol), ácido fenilborónico (0.033 g, 0.27 mmol), DCM (2 ml), piridina (0.036 g, 0.46 mmol) y acetato de cobre (II) (0.084 g, 0.46 mmol). El tubo se tapó con un tabique de goma que se perforó con una aguja para permitir que fluyera el aire, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se filtró a través de papel de filtro GF/F, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 90%/hexanos para proporcionar 6-bromo-5-metil-3-fenilquinazolin-4(3H)-ona (0.020 g, 30%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 315.0, 317.0 (M+H).

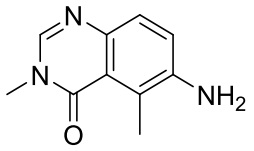
Intermediario P14



3-bencil-6-bromo-5-metilquinazolin-4(3*H*)-ona

A una solución de 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P1) (100 mg, 0.4183 mmol) en DMF (1.673 mL) se le añadió carbonato de potasio (121.4 mg, 0.8784 mmol) y bromuro de bencilo (74.63 µL, 0.6274 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 30% de CH_2Cl_2/EtOAc para proporcionar 3-bencil-6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (110 mg, 79%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 329.0, 331.0 (M+H).

Intermediario P15

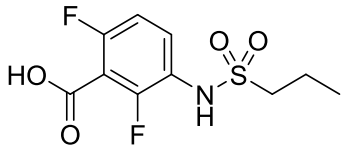


6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3*H*)-ona

Paso 1: Preparación de 6-((4-metoxibencil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de (4-metoxifenil)metanamina (1.20 ml, 9.18 mmol), 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P2) (2.02 g, 7.98 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.365 g, 0.399 mmol), Xantphos (0.693 g, 1.20 mmol) y Cs_2CO_3 (7.80 g, 23.9 mmol) en tolueno (53.2 mL) se colocaron en un tubo de presión y se rociaron con argón durante 10 minutos. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 90°C durante 60 horas. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ adicional (0.365 g, 0.399 mmol) y Xantphos (0.693 g, 1.20 mmol) y la solución se roció nuevamente con argón durante 10 minutos, se selló y se calentó a 90°C durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/DCM del 5 al 95% para proporcionar 6-((4-metoxibencil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (2.4 g, 97%). MS (apci, *m/z*) = 310.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 6-((4-metoxibencil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (2.4 g, 7.76 mmol) se agitó en 50 ml de DCM y 25 ml de TFA durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se disolvió en 100 ml de DCM, 10 ml de MeOH y se agitó vigorosamente con 4 g de K_2CO_3 durante 30 minutos. El K_2CO_3 se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 1 a 10% de MeOH/DCM (1% de NH_4OH) para proporcionar 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (1.45 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.2 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.2 (br-s, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 190.1 (M+H).

Intermediario P16



Ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

Paso 1: Preparación de 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo. Se cargó un matraz de 1 l con ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico (17.0 g, 83.7 mmol) y MeOH (170 ml). El

matraz se colocó en un baño de agua con hielo, y un embudo de adición cargado con una solución de trimetilsilil (TMS) diazometano en hexanos (2 M, 209 ml, 419 mmol) se unió al matraz. La solución de diazometano TMS se añadió lentamente al matraz de reacción en el transcurso de 2 horas. Se requirió un gran exceso de reactivo para que la reacción llegara a completarse según lo determinado por la evolución cesada de N_2 tras la adición adicional de reactivo. La solución se concentró al vacío para proporcionar 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo bruto como un sólido (18.2 g). El material se usó sin más purificación.

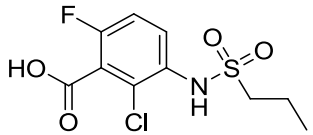
Paso 2: Preparación de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo. A un matraz de 1 L cargado con 2,6-difluoro-3-nitrobenzoato de metilo (18.2 g, 83.8 mmol) se añadió 10% en peso. Pd sobre carbón activado (4.46 g, 4.19 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Al matraz se le añadió EtOH (350 ml) y se hizo pasar hidrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo dos globos de hidrógeno durante la noche. Los globos se recargaron con H_2 (g) y la mezcla se agitó durante 4 horas adicionales. Tras el consumo del material de partida y la hidroxilamina intermedia según se determinó por TLC, el nitrógeno se purgó a través de la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de papel de filtro de microfibra de vidrio (GF/F) dos veces. La solución se concentró para proporcionar 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo bruto como un aceite (15.66 g). El material se usó sin más purificación.

Paso 3: Preparación de benzoato de metil 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido). Se añadió lentamente cloruro de propano-1-sulfonilo (23.46 ml, 209.3 mmol) a una solución enfriada de 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (15.66 g, 83.7 mmol) y trietilamina (35.00 ml, 251.1 mmol) en CH_2Cl_2 (175 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (300 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (2x300 ml) y salmuera (200 ml), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 15%/hexanos para proporcionar 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo como un sólido (24.4 g, 73% en 3 etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.45 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Paso 4: Preparación de ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. Se añadió una solución acuosa 1N de NaOH (150 ml, 150 mmol) a una solución de metil 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato (20.0 g, 50.1 mmol) en 4: 1

THF/MeOH (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes orgánicos se concentraron a vacío hasta la mitad del volumen (temperatura del baño de agua 35°C). Se añadió lentamente HCl 1 N (150 ml) a la mezcla, y el sólido resultante se filtró y se enjuagó con agua (4x50 ml). El material se lavó con Et_2O (4x15 ml) para dar ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (10.7 g, 77%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.74 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (apci, *m/z*) = 278.0 (M-H).

Intermediario P17



Ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

Paso 1: Preparación de 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol. A un matraz redondo de 20 litros y 4 bocas se le añadió una solución de 2-cloro-4-fluorobenzenamina (1300 g, 8.82 mol) en tolueno (10 L), ácido 4-metilbencenosulfónico (3.1 g, 17.84 mmol) y hexano-2,5-diona (1222,5 g, 10,62 mol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a aproximadamente 8 con carbonato de sodio acuoso (1 M). La mezcla resultante se lavó con agua (5000 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por destilación a 140°C para proporcionar 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (1700 g, 85%) como un sólido.

Paso 2: Preparación de 2-cloro-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-fluorobenzoato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos y 5000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol (390 g, 1,65 mol) en tetrahidrofurano (2000 ml). El recipiente de reacción se enfrió a –78°C. Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (2.5 M en hexanos, 728 ml, 1.82 mol) con agitación al recipiente de reacción durante 80 minutos, y se añadió cloroformiato de metilo (215.5 g, 2.27 mol) gota a gota con agitación durante 90 minutos. La solución de reacción se agitó adicionalmente durante 60 minutos a -78ºC y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl/agua (1000 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (1500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1500 ml) y cloruro de sodio acuoso (1500 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se

concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol)-1-il)-6-fluorobenzoato de metilo como un aceite (crudo, 566.7 g), que se usó sin purificación adicional.

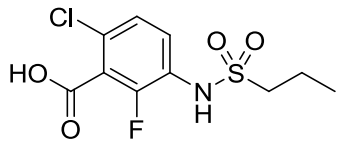
Paso 3: Preparación de 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo. Una solución de 2-cloro-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-fluorobenzoato de metilo (1500 g, 5.05 mol) en EtOH/H_2O (7500/2500 mL), $NH_2OH \cdot HCl$ (5520 g, 79.20 mol) y trietilamina (2140 g, 20.98 mol) se colocaron en matraces de fondo redondo de 4 bocas y 25 l. La solución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas en un baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se extrajo con acetato de etilo (3x3000 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice, eluyendo con Et_2O/EtOAc (20:1 a 10:1) para proporcionar 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo como un aceite (980 g, 95%).

Paso 4: Preparación de 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoato de metilo. Se colocó una solución de 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (980 g, 4.76 mol) en diclorometano (8000 ml) en un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 20 l. Se añadió trietilamina (1454 g, 14.25 mol) gota a gota durante 80 minutos a este recipiente de reacción con agitación a 0ºC, seguido de la adición de cloruro de propano-1-sulfonilo (1725 g, 11.94 mol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con agua (1000 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de hidrógeno (1000 ml) y agua (1000 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoato de metilo como un sólido (1500 g, 97%).

Paso 5: Preparación de ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. Se colocó una solución de benzoato de metil 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido) (1500 g, 4.61 mol) en THF/H_2O (3000 mL/3000 mL) e hidróxido de potasio (1000 g, 17.68 mol) Matraz de fondo redondo de 10 L y 4 cuellos. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2000 ml). Las capas acuosas se combinaron y el pH se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (2 M). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 3000 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico como un sólido (517.5 g, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): □ 7.86-7.83 (d, 1H, *J* =

14.4Hz), 7.20-7.16 (d, 1H, *J* = 17.2 Hz), 6.81 (s, 1H), 3.11-3.07 (m , 2H, *J* = 15.6 Hz), 1.93-1.86 (m, 2H, *J* = 30.8 Hz), 1.1.0-1.06 (m, 3H, *J* = 15.2Hz); MS (apci, m/z) = 296.1 (M+H).

Intermediario P18



Ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico

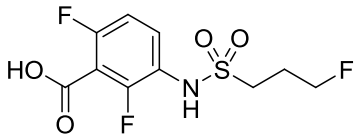
Paso 1: Preparación de 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo. Un matraz de fondo redondo secado al fuego equipado con una barra de agitación y tabique de goma se cargó con 4-cloro-2-fluoroanilina (5.00 g, 34.35 mmol) y THF anhidro (170 ml). Esta solución se enfrió a –78°C y se añadió n-BuLi (2.5 M en hexanos, 14.7 ml, 36.75 mmol) durante 15 minutos. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 20 minutos, y luego se añadió una solución de THF (25 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (7.76 g, 36.1 mmol) durante 10 minutos a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a –78ºC durante 1 hora, y luego se añadió lentamente n-BuLi (2.5 M en hexanos, 15.11 ml, 37.79 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una hora, luego se enfrió nuevamente a –78°C. Se añadió lentamente una tercera asignación de n-BuLi (2.5 M en hexanos, 15.66 ml, 39.16 mmol) y la mezcla se agitó a -78ºC durante 75 minutos. Se añadió lentamente cloroformiato de bencilo (7.40 g, 41.22 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante una hora. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se inactivó con agua (70 ml) y HCl concentrado (25 ml). La mezcla continuó calentándose a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron dos veces con una solución saturada de $NaHCO_3$, una vez con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre (30% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (4.3 g, 45%) como un aceite. ^{1}H NMR ($(CD_3)_2SO$, 400 MHz) δ 7.37-7.48 (m, 5H), 7.07 (dd, 1H, *J* = 8, 2), 6.87 (t, 1H, *J* = 8), 5.61 (br s, 2H), 5.40 (s, 2H).

Paso 2: Preparación de 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propil-sulfonamido)-benzoato de bencilo. Se disolvió 3-amino-6-cloro-2-fluorobenzoato de bencilo (4.3 g, 15.37 mmol) en diclorometano seco (270 ml). Se añadió trietilamina (5.36 ml, 38.43 mmol) y la mezcla se enfrió a 0ºC. Se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (3.63 ml, 32.3 mmol)

con una jeringa, y resultó un precipitado. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y el material de partida se consumió según lo determinado por TLC (3:1 hexano:acetato de etilo). La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con HCl acuoso 2 M (2x100 ml), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40% acetato de etilo/hexano) para proporcionar bencilo 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propil-sulfonamido)benzoato (5.5 g, 72%) como un aceite que lentamente se solidificó al reposar. NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28-7.45 (m, 7H), 5.42 (s, 2H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 1.08 (t, 6H, J=8).

Paso 3: Preparación de ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico. Se disolvió benzoato de 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)bencilo (5.4 g, 10.98 mmol) en THF (100 ml) y KOH acuoso 1 M (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl acuoso 2 M y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un sólido que se trituró con hexanos/Et_2O para proporcionar ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (2.2 g, 68%) como un sólido. ^{1}H NMR ($(CD_3)_2SO$, 400 MHz) δ 9.93 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=8), 7.38 (dd, 1H, J = 8, 2), 3.11-3.16 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 8).

Intermediario P19



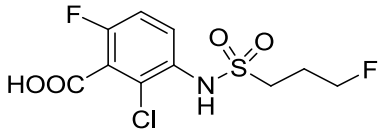
Ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

Paso 1: Preparación de 2,6-difluoro-3-(N-(3-fluoropropilsulfonil)-3-fluoropropil-sulfonamido)benzoato de metilo. El 2,6-difluoro-3-(N-(3-fluoropropilsulfonil)-3-fluoro-propilsulfonamido)-benzoato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermediario 16, paso 3, sustituyendo el cloruro de 3-fluoropropilsulfonilo por propano cloruro de 1-sulfonilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.05-7.99 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 -3.74 (m, 4H), 2.26-2.11 (m, 4H).

Paso 2: Preparación de ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico. El ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico se preparó de acuerdo con el procedimiento en el intermediario P16, paso 4, sustituyendo metil 2,6-difluoro-3-(N-(3-

fluoropropilsulfonil)-3-fluoropropilsulfonamido)benzoato para 2,6-difluoro-3-(N-(propilsulfonil)-propilsulfonamido)benzoato de metilo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 296.1 (M-H).

Intermediario P20

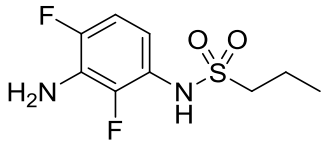


Ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico

Paso 1: Preparación de 2-cloro-6-fluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)-propilsulfonamido)benzoato de metilo. Se preparó 2-cloro-6-fluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento del intermediario P16, etapa 3, sustituyendo metilo 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato para el 3-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo y el cloruro de 3-fluoropropilsulfonilo para el cloruro de propano-1-sulfonilo.

Paso 2: Preparación de ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)-benzoico. El ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (93% en 2 pasos) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el intermediario P16, paso 4, sustituyendo 2-cloro-6-fluoro-3-(3-fluoro-N-(3-fluoropropilsulfonil)propilsulfonamido)-benzoato de metilo para 6-cloro-2-fluoro-3-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de bencilo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 312.1, 314.1 (M-H).

Intermediario P21

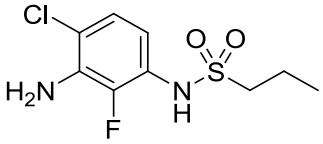


N-(3-amino-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

Se añadieron trietilamina (4.68 ml, 33.59 mmol) y difenilfosforilazida (3.73 ml, 16.79 mmol) a una solución de ácido 2,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (4.078 g, 14.6 mmol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se calentó a 80ºC durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó a 80ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera.

El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 30/70 para obtener N-(3-amino-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (2.03 g, 55 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 6.90–6.80 (m, 1H), 6.51 (td, J = 8.7, 5.5, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.05–2.96 (m, 2H), 1.82–1.64 (m, 2H), 1.01–0.90 (m, 3H); MS (apci, *m/z*) = 251.1 (M+H).

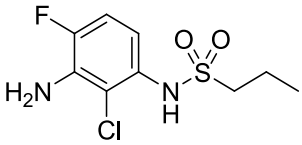
Intermediario P22



N-(3-amino-4-cloro-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida

Se agregaron trietilamina (1.84 mL, 13.2 mmol) y difenilfosforilazida (1.43 mL, 6.61 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-2-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico (1.70 g, 5.75 mmol) en THF (23 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a 70ºC y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (6 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó nuevamente a 70ºC durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/heptano para proporcionar N-(3-amino-4-cloro-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (1.01 g, 66%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.54 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.09–2.95 (t, 2H), 1.81 –1,64 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 267.1 (M+H).

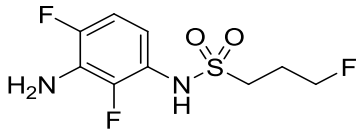
Intermediario P23



N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el intermediario P21 usando ácido 2-cloro-6-fluoro-3-(propilsulfonamido)benzoico en lugar de ácido 2,6-difluoro-3-(propil-sulfonamido)benzoico como material de partida. ^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.20 (s, 1H), 7.28-6.99 (m, 1H), 6.63 (td, J = 8.7, 5.5, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.07– 2.99 (m, 2H), 1.88–1.69 (m, 2H), 1.03–0.95 (m, 3H); MS (apci, *m/z*) = 267.1 (M+H).

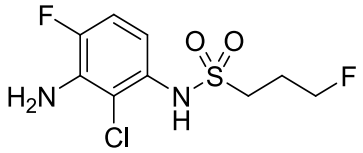
Intermediaario P24



N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Se añadieron trietilamina (0.682 ml, 4.89 mmol) y difenilfosforilazida (0.547 ml, 2.45 mmol) a una solución de ácido 2,6-difluoro-3-(3-fluoropropilsulfonamido)benzoico (0.485 g, 1.63 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (1.18 ml, 65.2 mmol) y la mezcla se agitó a 80ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (4:1) para proporcionar N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.34 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.49 (br-s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.33 (br-s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 267.1 (M-H).

Intermediario P25



N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo. Se disolvió 2-cloro-4-fluoroanilina (0.82 ml, 6.87 mmol) en THF (54 ml) y se enfrió a –78°C bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 2.94 ml, 7.35 mmol) y luego se dejó agitar a -78ºC durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de 15 ml de THF de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (1.55 g, 7.21 mmol) y se dejó agitar a -78°C durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 2.94 ml, 7.35 mmol) y el baño de hielo se retiró después de la adición completa y la mezcla de reacción se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a –78°C y se trató lentamente con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 2.94 ml, 7.35 mmol) y se dejó agitar a –78°C durante 30 minutos antes de ser tratada gota a gota con cloroformiato de

metilo (0.63 ml, 7.83 mmol). Después de completar la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con HCl 4.0 M y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego la mezcla de reacción se neutralizó a aproximadamente pH 8 usando $NaHCO_3$ sólido. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc) para proporcionar 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (1.23 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

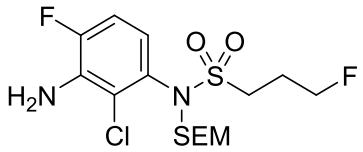
Paso 2: Preparación de 2-cloro-6-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)-propil)sulfonamido)benzoato. A un matraz de 250 ml se le añadió 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (5.09 g, 25.0 mmol), diclorometano (125 ml) y trietilamina (10.5 ml, 75.0 mmol) en nitrógeno. La solución se enfrió a 0ºC y se trató con cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (6.25 ml, 52.5 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 horas a temperatura ambiente después de la adición completa. La mezcla de reacción se concentró y se reconstituyó con EtOAc, que se lavó con una solución acuosa de HCl 0.1N, luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano) para proporcionar metil 2-cloro-6-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonilo) propil)sulfonamido)benzoato como un líquido marrón (10.1 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.52 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 4.63 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.74-3.85 (m, 4H), 2.29-2.39 (m, 4H).

Paso 3: Preparación de ácido 2-cloro-6-fluoro-3-((3-fluoropropil)-sulfonamido)-benzoico. A un matraz de 250 ml se añadió benzoato de metil 2-cloro-6-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido) (4.0 g, 8.85 mmol), tetrahidrofurano (59.0 ml), metanol (9.84 ml) e hidróxido de potasio 2.0 M (26.6 ml, 53.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50ºC durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y el pH se ajustó a aproximadamente 2 con una solución acuosa 1 M de HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir ácido 2-cloro-6-fluoro-3-((3-fluoropropil) sulfonamido)benzoico, un sólido marrón (2.15 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.61 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.13 (t, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H); MS

(apci, *m/z*) = 312.1 (M-H).

Paso 4: Preparación de *N*-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. A un matraz de 100 ml se añadió ácido 2-cloro-6-fluoro-3-((3-fluoropropil) sulfonamido)benzoico (2.15 g, 6.854 mmol), DMF (11.42 ml) y trietilamina (2.866 ml, 20.56 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió difenilfosforilazida (2.216 ml, 10.28 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos, momento en el que se añadió agua (18.28 ml, 6.854 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x4), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.91 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94-7.02 (m, 2H), 6.55 (br-s, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.22 (br-s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 283.0 (M-H).

Intermediario P26

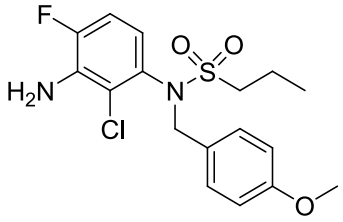


N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

A un matraz de 100 ml se añadieron N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (intermediario P25) (2.04 g, 7.17 mmol) y DMF (28.7 ml) en nitrógeno. La solución se enfrió a 0ºC y se trató con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.387 g, 9.67 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0ºC durante 15 minutos antes de que se añadiera gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1.53 ml, 8.60 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se controló por TLC hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (2.83 g, 95%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99-6.94 (dd, 1H), 6.88-6.84 (dd, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.22 (s,

2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.29 (dd, 2H), 2.34-2.21 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

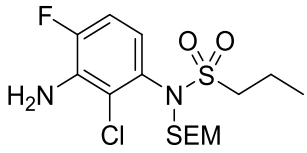
Intermediario P27



N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida

Se disolvió N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (75 g, 280 mmol) en DMF (200 ml). Se añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (11.85 g, 296 mmol) en múltiples porciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se calentó a 40ºC durante dos horas. Esta mezcla homogénea se enfrió a 0ºC y se añadió cloruro de p-metoxibencilo (40.03 ml, 295.25 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución diluida de cloruro de amonio (1750 ml), y la capa de agua se decantó para dejar un aceite. Este aceite se trituró tres veces con agua (2 l). El producto restante se transfirió a un vaso de precipitados de 1 L, se diluyó con agua (800 ml), se sonicó durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó por liofilización para dar N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (111.9 g, 99%). ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 7.11 (d, J = 8.6, 2H), 6.96 (dd, J = 10.6, 8.8, 1H), 6.81 (t, J = 5.7, 2H), 6.51 (dd, J = 8.7, 5.1, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.71 (d, J = 14.4, 1H), 4.57 (d, J = 14.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 (td , J = 6.7, 1.4, 2H), 1.77 (dd, J = 15.3, 7.5, 2H), 1.00 (t, J = 7.4, 3H).

Intermediario P28

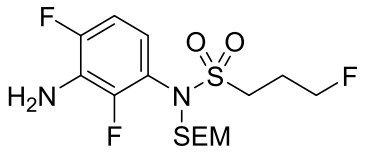


N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

A una solución de N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (intermediario P27) (10.0 g, 37.5 mmol) en DMF (187 mL) a 0°C se añadió 60% de sodio

suspensión de hidruro en aceite mineral (1.65 g, 41.2 mmol) y (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (6.58 ml, 39.4 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 35% para dar N-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)propano-1-sulfonamida (12.7 g, 85%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.97 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

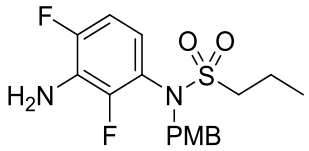
Intermediario P29



N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

A un matraz de 10 ml se añadió N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (intermediario P24) (204 mg, 0.764 mmol) y DMF (3.0 ml) en nitrógeno. La solución se enfrió a 0ºC y se trató con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (41.3 mg, 1.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 15 minutos antes de que se añadiera gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.163 ml, 0.917 mmol) en el transcurso de 5 minutos. La mezcla de reacción se controló por TLC hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (59.3 mg, 20%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.73-6.86 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 0.92 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).

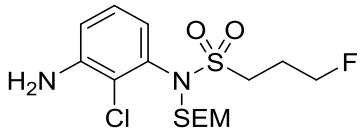
Intermediario P30



N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida

A una solución de *N*-(3-amino-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (1.05 g, 4.196 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C se le añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.1678 g, 4.196 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0.5694 ml, 4.196 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para proporcionar *N*-(3-amino-2,4-difluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (0.789 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.06 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Intermediario P31



N-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-nitrofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil) propano-1-sulfonamida. Una solución de 2-cloro-3-nitroanilina (1.0 g, 5.79 mmol) en CH_2Cl_2 (29.0 ml) se trató con trietilamina (1.01 ml, 7.24 mmol) seguido de cloruro de 3-fluoro-propano-1-sulfonilo (1.47 ml, 11.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron trietilamina adicional (1.01 ml, 7.24 mmol) y cloruro de 3-fluoro-propano-1-sulfonilo (1.47 ml, 11.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 50 ml de una solución de HCl 0.5 N y las capas se mezclaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-(2-cloro-3-nitrofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil) sulfonil)propano-1-sulfonamida (2.44 g, 99%), y se utiliza sin más purificación.

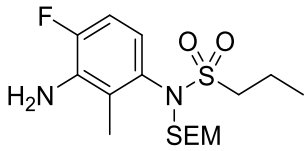
Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-nitrofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. A

una solución de *N*-(2-cloro-3-nitrofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida (2.44 g, 5.80 mmol) en THF (11.6 mL) y MeOH (3.87 ml) se añadió NaOH (5.80 ml, 11.6 mmol, 2.0 M acuoso) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (10 ml) y la mezcla se concentró para eliminar MeOH. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 5%/DCM para proporcionar N-(2-cloro-3-nitrofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.933 g, 54%) como un sólido amarillo.

Paso 3: Preparación de *N*-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-3-nitrofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.933 g, 3.14 mmol) en EtOH (15.7 ml) y agua (3.93 ml) se añadió polvo de hierro (1.76 g, 31.4 mmol) en una porción seguido de NH_4Cl (0.168 g, 3.14 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2.5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró. El residuo crudo se disolvió en EtOAc, luego se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 40% para proporcionar *N*-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida como un aceite naranja (0.711 g, 84%).

Paso 4: Preparación de *N*-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.679 g, 2.55 mmol) en DMF (10.2 ml) se enfrió a 0ºC en un baño de agua/hielo. La solución se trató con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.137 g, 3.44 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.541 ml, 3.05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional a 0ºC. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10% a 30% para proporcionar *N*-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.726 g, 71%) como un aceite espeso de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (t, 1H); 6.90 (dd, 1 H); 6.80 (dd, 1 H); 5.26 (br-m, 1 H); 4.74 (br-m, 1H); 4.62 (t, 1 H); 4.51 (t, 1 H); 4.18 (br-s, 2H); 3.65 (br-m, 2H); 3.31 (m, 2 H); 2.29 (m, 2 H); 0.92 (m, 2H); 0.01 (s, 9 H).

Intermediario P32



N-(3-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

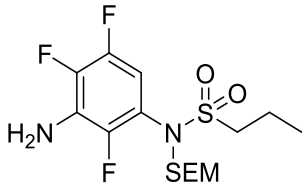
Paso 1: Preparación de ácido 6-fluoro-2-metil-3-(propilsulfonamido)benzoico. A una solución de 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (900 mg, 4.913 mmol) y trietilamina (2.05 mL, 14.74 mmol) en diclorometano (19.6 mL) se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (1.38 mL, 12.28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (19.6 ml) y metanol (4.9 ml) y se trató con hidróxido de potasio 2.0 M (14.7 ml, 29.48 mmol) a 50°C durante 60 horas. La solución se concentró y se lavó con Et_2O. La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 2 con HCl concentrado y se extrajo con DCM/IPA 4: 1. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar ácido 6-fluoro-2-metil-3-(propilsulfonamido)benzoico (1.13 g, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.2 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-amino-4-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de ácido 6-fluoro-2-metil-3-(propilsulfonamido)benzoico (1.13 g, 4.105 mmol) en DMF (41.05 ml) se añadió trietilamina (1.716 ml, 12.31 mmol) y difenilfosforilazida (1.33 ml, 6.157 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió agua (5.86 ml, 4.105 mmol) y la solución se calentó a 80ºC durante la noche. La solución se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos 10:90 para dar N-(3-amino-4-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (0.88 g, 87%). MS (apci, *m/z*) = 247.1 [M+H].

Paso 3: a una solución de *N*-(3-amino-4-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida (880 mg, 3,57 mmol) en DMF (23.8 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60 % de suspensión en aceite mineral, 193 mg, 4.82 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (717 µL, 4.29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron

con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron con una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10% a 50% para proporcionar *N*-(3-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (590 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P33



N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-amino-2,5,6-trifluorobenzoato de metilo. La 2,4,5-trifluoroanilina (3.00 g, 20.394 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se enfrió a –78°C bajo un reflujo de N_2. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 8.97 ml, 22.434 mmol) y se agitó a -78ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (50 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil) etano (4.61 g, 21.414 mmol) y se agitó a -78°C durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató lentamente con un n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 8.97 ml, 22.434 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a –78°C y se trató lentamente con un n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 8.97 ml, 22.434 mmol) y se agitó a –78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató gota a gota con cloroformiato de metilo (2.36 ml, 30.591 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se acidificó a aproximadamente pH 1 usando HCl 4.0 M y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 8 usando $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos / acetato de etilo 5:95, seguido de cromatografía C18 de fase inversa, eluyendo con agua / acetonitrilo 5:95 con TFA al 0.1%. El producto se repartió entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron para dar 3-amino-2,5,6-trifluorobenzoato de metilo (2.34 g, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.88 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido) benzoato de metilo. A una solución de 3-amino-2,5,6-trifluorobenzoato de metilo (2.32 g, 11.31 mmol) y trietilamina (4.729 ml, 33.93 mmol) en diclorometano (45.24 ml) se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (3.170 ml) 28.27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar 2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo (3.08 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.1 (t, 6H).

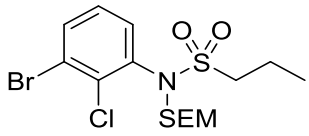
Paso 3: Preparación de ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico. A una solución de 2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)benzoato de metilo (3.08 g, 7.38 mmol) en metanol (8.20 ml) y tetrahidrofurano (49.2 ml) se añadió hidróxido de potasio 2.0 M (22.1 ml, 44.3 mmol) y la mezcla se calentó a 50ºC durante la noche. El THF/MeOH se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua y se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 2 con HCl concentrado y se extrajo con DCM/IPA 4:1. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico (1.6 g, 73%). MS (apci, *m/z*) = 296.1 [M-H].

Paso 4: Preparación de N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de ácido 2,3,6-trifluoro-5-(propilsulfonamido)benzoico (1.6 g, 5.383 mmol) en DMF (53.83 ml) se le añadió trietilamina (2.251 ml, 16.15 mmol) y difenilfosforilazida (1.740 ml, 8.074 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se añadió agua (7.690 ml, 5.383 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 24 horas. La solución se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos para dar N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida (0.733 g, 51%). MS (apci, *m/z*) = 267.0 [M-H].

Paso 5: Preparación de N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-propano-1-sulfonamida. A una solución de N-(3-amino-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-

sulfonamida (733 mg, 2.73 mmol) en DMF (13.7 mL) a 0°C se le añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en mineral aceite (148 mg, 3.69 mmol) y (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (582 µL, 3.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar N-(3-amino-2,4,5- trifluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (1.02 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.66 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 (br-s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.04 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P34



N-(3-bromo-2-clorofenil)-*N*-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

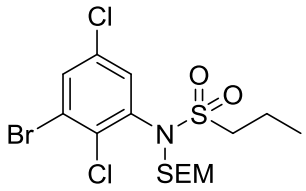
Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-2-clorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió 3-bromo-2-cloroanilina (2.026 g, 9.813 mmol) en DCM (20 ml) y se trató con trietilamina (4.103 ml, 29.44 mmol). Se añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (2.420 ml, 21.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de 16 horas se agregaron trietilamina adicional (2.05 ml, 14.72 mmol, 1.5 equiv.) y cloruro de 1-propanosulfonilo (1.21 ml, 10.79 mmol, 1.1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-(3-bromo-2-clorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (4.1 g, 99%). El material se usó directamente en el paso 2 sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-2-clorofenil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2-clorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (4.1 g, 9.81 mmol) en THF (50 ml) y se trató con hidróxido de sodio 1.0 M (19.63 ml, 19.63 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se ajustó a aproximadamente pH 4 usando HCl 4.0 M. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta un aceite marrón. El material

bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 14%/hexanos al 86% para proporcionar N-(3-bromo-2-clorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido amarillo (2.90 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.11-3.05 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-bromo-2-clorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2-clorofenil)propano-1-sulfonamida (1.063 g, 3.40 mmol) en DMF (18 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua durante 10 minutos bajo argón. A la mezcla de reacción se le añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.1428 g, 3.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 minutos hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.724 ml, 4.08 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente bajo argón durante 45 minutos. La solución se inactivó con H_2O (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para proporcionar *N*-(3-bromo-2-clorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida como un aceite amarillo claro (1.38 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.99-0.81 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P35



N-(3-bromo-2,5-diclorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

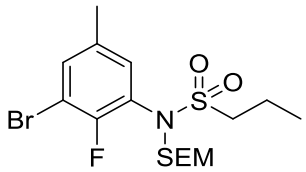
Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida. Se añadió trietilamina (1.794 mL, 12.87 mmol) a 3-bromo-2,5-dicloroanilina (1.0 g, 4.151 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (1.070 mL, 9.547 mmol) en DCM (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.87 g, 99%) que se usó directamente en el

siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.87 g, 4.13 mmol, 1.92 M) en acetonitrilo (40 ml) se añadió monohidrato de carbonato de sodio (15 ml, 28.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se añadió ácido cítrico acuoso al 10% para ajustar el pH ajustado a aproximadamente 3. El producto se extrajo con DCM (3x50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón oscuro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos para proporcionar *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido marrón claro (700 mg, 49%) MS (apci, *m/z*) = 343.9 (M-H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)propano-1-sulfonamida (645 mg, 1.859 mmol) en DMF (9.2 ml) bajo argón y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. A la mezcla de reacción se añadió (81.77 mg, 2.044 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (395.6 µl, 2.230 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se inactivó con H_2O (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-50%/hex) para proporcionar *N*-(3-bromo-2,5-diclorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida como un aceite amarillo (575.8 mg, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P36



N-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida. Se añadió trietilamina (1059 µL, 7.596 mmol) a una solución de 3-

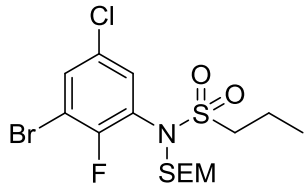
bromo-2-fluoro-5-metilanilina (500 mg, 2.450 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (631.8 µL, 5.636 mmol) en DCM (24.5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.01 g, 99%) como un sólido naranja que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.01 g, 2.40 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió carbonato de sodio (15 ml), 18.16 mmol, 1.2 M) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante una hora. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el acetonitrilo y se añadió ácido cítrico acuoso al 10% para ajustar el pH a aproximadamente 3. El producto se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta dar un sólido marrón oscuro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10%/DCM, para proporcionar *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil) propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (650.9 mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)propano-1-sulfonamida (524 mg, 1.689 mmol) en DMF (8.45 ml) bajo argón y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. A la mezcla de reacción se le añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (74.32 mg, 1.858 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (359.5 µL, 2.027 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos, para proporcionar *N*-(3-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida como cristales blancos (588.4 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.95-

1.83 (m, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P37



N-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

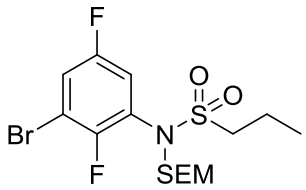
Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida. Se añadió trietilamina (1733 µL, 12.43 mmol) a 3-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina (900 mg, 4.010 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (1034 µL, 9.222 mmol) en DCM (30 ml) y La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil) -*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.7 g, 95%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.7 g, 4.01 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió carbonato de sodio (15 ml), 28.5 mmol, 1.9 M) y la reacción se calentó a 80ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a aproximadamente 3 con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón claro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (9:1), para proporcionar *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (1.3 g, 97%). MS (apci, *m/z*) = 327.9, 329.9 (M-H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (1 g, 3.025 mmol) en DMF (15 ml) bajo argón y se enfrió en un baño de hielo durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.1331 g, 3.327 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

0ºC durante 30 minutos. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.644 ml, 3.630 mmol) y el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón, que se purificó con cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (9: 1), para proporcionar *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida como un aceite transparente (751.9 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.56 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P38



N-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

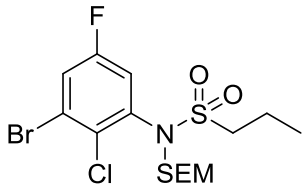
Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. Se añadió trietilamina (1.768 ml, 12.68 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-bromo-2,5-difluoroanilina (1 g, 4.091 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (0.963 mL, 8.59 mmol) en DCM (41 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inactivó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.6 g, 93%) que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.6 g, 3.81 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió carbonato de sodio (15 ml, 26.6 mmol, 1.77 M) y la mezcla de reacción se calentó a 80ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el acetonitrilo, el pH se ajustó a aproximadamente 3 con ácido cítrico acuoso al 10% (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con

salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón claro que se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (9:1), para proporcionar N-(3-bromo-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (844 mg, 71%). MS (apci, *m/z*) = 311.9, 313.9 (M-H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (700 mg, 2.228 mmol) en DMF (11 ml) bajo argón y se enfrió en un baño de hielo/agua durante 5 minutos. Se añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (93.58 mg, 2.340 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (474.3 µl, 2.667 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (1:1) para proporcionar *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida como cristales blancos (801.4 mg, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.32 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.11-3.05 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P39



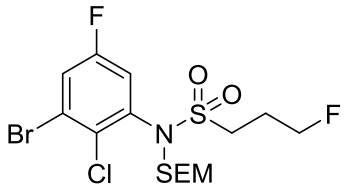
<u>*N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida</u>

Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (2.38 g, 10.60 mmol) en DCM (105 ml) y luego se trató secuencialmente con trietilamina (4.434 ml, 31.81 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (2.615 ml, 23.33 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y se trató con hidróxido de potasio (15.91 ml, 31.81 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción

se acidificó a aproximadamente pH 4 usando HCl 4.0 M y luego se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc) para proporcionar *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (3.14 g, 90%). ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 9.83 (s, 1H), 7.67-7.64 (dd, 1H), 7.40-7.36 (dd, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.99-0.95 (t, 3H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (3.14 g, 9.50 mmol) en DMF (48 ml), se enfrió con un baño de hielo/agua. Se añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,570 g, 14,2 mmol) y la reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2.02 ml, 11.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y luego se secaron sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (4.00 g, 91%). ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 7.96-7.93 (dd, 1H), 7.63-7.60 (dd, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.68 -3.60 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.03-1.00 (t, 3H), 0.88-0.84 (t, 2H), 0.00 (s, 9H).

Intermediario P40



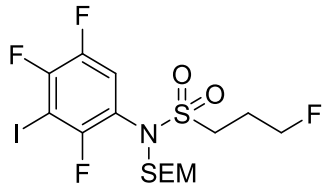
N-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Se disolvió 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (1.10 g, 4.90 mmol) en DCM (50 ml) y luego se trató secuencialmente con trietilamina (2.05 ml, 14.7 mmol) y cloruro de 3-fluoro-propano-1-sulfonilo (1.28 ml, 10.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM adicional

(100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1x100 ml) y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y se trató con hidróxido de potasio 2.0 M (7.35 ml, 14.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó a aproximadamente pH 4 usando HCl 4.0 M y luego se extrajo con DCM (2x200 ml) y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (1.29 g, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 10.00 (s, 1H), 7.70-7.67 (dd, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 4.61-4.58 (t, 1H), 4.49-4.47 (t, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Se disolvió *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (1.29 g, 3.70 mmol) en DMF (19 ml), se enfrió a 0°C y luego se trató secuencialmente con hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0.222 g, 5.55 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0.788 mL, 4.44 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y luego se secaron sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrado a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc) para proporcionar *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (1.24 g, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 7.98-7.95 (dd, 1H), 7.66-7.63 (dd, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.65 -4.62 (t, 1H), 4.53-4.50 (t, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Intermediario P41



3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 2,4,5-trifluoro-3-yodoanilina. Una solución de 2,4,5-trifluoroanilina (3.0 g, 20.394 mmol) en 150 ml de THF se enfrió a –78°C bajo nitrógeno y

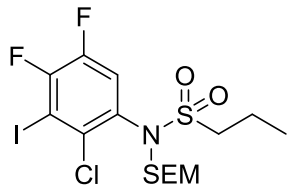
la solución se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 8.97 ml, 22.43 mmol) y se agitó a –78°C durante 15 minutos. Luego se añadió lentamente a la reacción una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (4.61 g, 21.4 mmol) en 50 ml de THF y se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió lentamente n-butil litio (2.5 M en hexanos, 8.97 ml, 22.43 mmol) y la mezcla de reacción se retiró del baño a -78ºC y se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a –78°C y se añadió lentamente n-butil litio (2.5 M en hexanos, 8.97 ml, 22.43 mmol) y se dejó agitar a –78°C durante 30 minutos. Luego se añadió lentamente una solución de yodo (7.764 g, 30.59 mmol) en 50 ml de THF y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se inactivó con ~10 ml de HCl 4 M y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadieron 20 ml de tiosulfato de sodio saturado y la solución se ajustó a aproximadamente pH 8 con $NaHCO_3$ sólido y se agitó durante 15 minutos. La solución se enfrió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10% a 50% para dar 2,4,5-trifluoro-3-yodoanilina (5.1 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.66 (m, 1H), 3.78 (br-s, 2H).

Paso 2: Preparación de 3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 2,4,5-trifluoro-3-yodoanilina (2.5 g, 9.16 mmol) en diclorometano (45.8 ml) a 0°C se añadió cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (2.29 ml, 19.2 mmol) y trietilamina (3.83 ml, 27.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (45.8 ml) y se trató con Na_2CO_3 2.0 M (36.6 ml, 73.3 mmol) a 60°C durante 45 minutos. El pH se ajustó a aproximadamente 3 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil) propano-1-sulfonamida (2.72 g, 75%). MS (apci, *m/z*) = 395.9 [M-H].

Paso 3: Preparación de 3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (2.72 g, 6.85 mmol) en DMF (34.2 mL) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0.370 g, 9.25 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1.46 ml, 8.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar 3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (3.11 g, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 0.93 (t, 2H), 0.03 (s, 9H).

Intermediario P42



N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 2-cloro-4,5-difluoro-3-yodoanilina. Se disolvió 2-cloro-4,5-difluoroanilina (5.08 g, 31.06 mmol) en THF (200 ml) y se enfrió a –78°C bajo un reflujo de N_2. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 13.667 ml, 34.167 mmol) y se dejó agitar a -78ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (50 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (7.021 g, 32.61 mmol) y se dejó agitar a –78°C durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 13.667 ml, 34.167 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a –78°C y se trató lentamente con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 13.667 ml, 34.167 mmol) y se dejó agitar a –78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (100 ml) de yodo (11.825 g, 46.591 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se inactivó con HCl 4M a aproximadamente pH 1 y se agitó durante 30 minutos. La solución se ajustó a aproximadamente pH 8 con $NaHCO_3$ sólido y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con tiosulfato de sodio 3.0 M y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-50% EtOAc/hex) para dar 2-cloro-4,5-difluoro-3-yodoanilina (4.86 g, 54%). ^{1}H NRM (400 MHz,

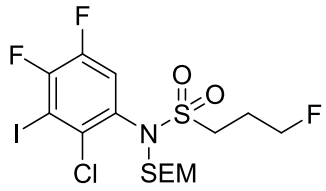
DMSO) δ 6.83 (m, 1H) 5.75 (s, 2H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4,5-difluoro-3-yodoanilina (2.1 g, 7.255 mmol) en diclorometano (36.28 ml) a 0°C se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (1.708 ml, 15.24 mmol) y trietilamina (3.034 ml, 21.77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (3.1 g, 85%) que se utilizó sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (3.1 g, 6.2 mmol) en acetonitrilo (31 mL) y 2. 0 M de sodio el carbonato (25 ml, 49 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La solución se ajustó a aproximadamente pH 4 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM al 1% a 20% para dar *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (0.91 g, 37%). MS (apci, *m/z*) = 393.9 [M-H].

Paso 4: Preparación de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil) propano-1-sulfonamida (910 mg, 2.30 mmol) en DMF (11.5 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% suspensión en aceite mineral, 124.2 mg, 3.106 mmol) y (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (489.6 µL, 2.760 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (1118 mg, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.0 (m, 2H) 0.03 (s, 9H).

Intermediario P44



N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 2-cloro-4,5-difluoro-3-yodoanilina. Se disolvió 2-cloro-4,5-difluoroanilina (5.08 g, 31.060 mmol) en THF (200 ml) y se enfrió a –78°C bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio (2,5 M en hexanos, 13.667 ml, 34.167 mmol) y se dejó agitar a -78ºC durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (50 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil) etano (7.021 g, 32.614 mmol) y se dejó agitar a -78°C durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 13.667 ml, 34.167 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a –78°C y se trató lentamente con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 13.667 ml, 34.167 mmol) y se dejó agitar a –78°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (100 ml) de yodo (11.825 g, 46.591 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se inactivó con HCl 4 M a aproximadamente pH 1 y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente pH 8 usando $NaHCO_3$ sólido. La mezcla de reacción se trató con tiosulfato de sodio 3.0 M y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5% a 50%/hexanos para dar 2-cloro-4,5-difluoro-3-yodoanilina (4.86 g, 54%). ^{1}H NRM (400 MHz, DMSO) δ 6,83 (m, 1H), 5.75 (s, 2H).

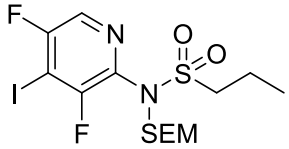
Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4,5-difluoro-3-yodoanilina (2.1 g, 7.26 mmol) en diclorometano (36.3 ml) a 0°C se añadió cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (1.81 ml, 15.2 mmol) y trietilamina (3.03 ml, 21.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con

salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonilo)propano-1-sulfonamida (3.8 g, 97%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida (3.8 g, 7.07 mmol) en acetonitrilo (35.3 ml) y carbonato de sodio 2.0 M (28.3 ml, 56.5 mmol) se calentó a 60ºC durante 1 hora. La solución se ajustó a aproximadamente pH 4 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron con sílice, eluyendo con EtOAc/DCM del 1% al 20% para dar *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (2.89 g, 99%). MS (apci, *m/z*) = 411.9 [M-H].

Paso 4: Preparación de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (2.89 g, 6.99 mmol) en DMF (34.9 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (Suspensión al 60% en aceite mineral, 0.377 g, 9.43 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1.49 ml, 8.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (3.46 g, 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (t, 2H), 2.3 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P45



N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina. Se disolvió 2-amino-3,5-difluoropiridina (7.07 g, 54.3 mmol) en THF (250 ml) y se enfrió a –78°C. La mezcla de reacción se trató con una solución 2.5 M de n-butil litio en hexanos (54.3 ml, 136 mmol) y

se dejó agitar a -78°C durante 1 hora después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de yodo THF de 50 ml (41.4 g, 163 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio al 10% y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5% a 60% de hexanos/acetona) para dar 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina (8.5 g, 61 %) MS (apci, *m/z*) = 257.0 [M + H].

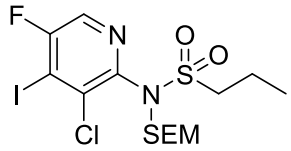
Paso 2: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida. Se añadió trietilamina (1.134 ml, 8.138 mmol) a 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina (0.992 g, 3.875 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (0.912 ml, 8.138 mmol) en DCM (38.75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.8 g, 99%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (1.8 g, 3.84 mmol) en acetonitrilo (19.2 mL) y carbonato de sodio 2.0 M (13.5 ml, 26.9 mmol) se calentó a 80°C durante 1 hora. La solución se ajustó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM al 5% a 95% para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridina-2-il)propano-1-sulfonamida (0.664 g, 48%). MS (apci, *m/z*) = 363.0 [M + H].

Paso 4: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il) propano-1-sulfonamida (661 mg, 1.83 mmol) en DMF (9.1 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como una suspensión en aceite mineral (98.6 mg, 2.46 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (388 µL, 2.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridina-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (808 mg, 90%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H), 0.02 (s, 9H); MS (apci, *m/z*) = 493.1 [M+H].

Intermediario P46



N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina. A un matraz de 500 ml se le añadió 3-cloro-5-fluoropiridin-2-amina (5.67 g, 38.7 mmol) y tetrahidrofurano (193 ml). La solución se enfrió a –78°C y se trató con la adición gota a gota de una solución 2.5 M de n-butil litio en hexanos (38.7 ml, 96.7 mmol) y se agitó a –78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de yodo (29.5 g, 116 mmol) en tetrahidrofurano (59.3 ml) desde un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con Na_2S2O_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetona/DCM al 0% a 95% para dar 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (5.7 g, 54%). MS (apci, *m/z*) = 272.9 [M+H].

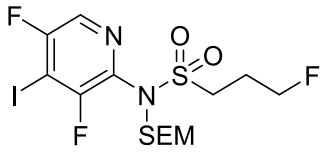
Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida. A una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (4.0 g, 14.68 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (3.456 mL, 30.83 mmol) en diclorometano (73.41 mL) se le añadió trietilamina (4.297 mL, 30.83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (7 g, 98%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 485.0 [M+H].

Paso 3: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil) propano-1-sulfonamida (7.0 g, 14 mmol) en acetonitrilo (72 ml) y Na_2CO_3 2.0 M (51 ml,

101 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y luego se calentó a 70ºC durante 90 minutos. La solución se ajustó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La mezcla de reacción se lavó. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron con sílice, eluyendo con EtOAc al 5% a 75%/hexanos para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (4.3 g, 79%). MS (apci, *m/z*) = 378.9 [M + H].

Paso 4: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (4.30 g, 11.4 mmol) en DMF (56.8 ml) a 0°C se añadió sodio al 60% hidruro como suspensión en aceite mineral (0.613 g, 15.3 mmol) y (2-(clorometoxi) etil)trimetilsilano (2.42 ml, 13.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il) -*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (4.08 g, 71%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 1.95 (m, 2H) 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H), 0.02 (s, 9H); MS (apci, *m/z*) = 509.1 [M+H].

Intermediario P47



N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina. Se disolvió 2-amino-3,5-difluoropiridina (7.07 g, 54.3 mmol) en THF (250 ml) y se enfrió a –78°C. La mezcla de reacción se trató con una solución 2.5 M de n-butil litio en hexanos (54.3 ml, 136 mmol) y se dejó agitar a -78°C durante 1 hora después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de yodo THF de 50 ml (41.4 g, 163 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio al 10% y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron,

se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetona del 5% al 60% para dar 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina (8.5 g, 61%) MS (apci, *m/z*) = 257.0 [M+H].

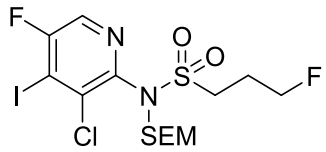
Paso 2: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina (1.40 g, 5.47 mmol) y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (1.43 ml, 12.0 mmol) en diclorometano (27.3 ml) se le añadió trietilamina (2.29 ml, 16.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-(((3-fluoropropil)sulfonilo)propano-1-sulfonamida (2.7 g, 98%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 504.9 [M+H].

Paso 3: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil) sulfonil)propano-1-sulfonamida (2.7 g, 5.4 mmol) en acetonitrilo (27 ml) y carbonato de sodio 2.0 M (21 ml, 43 mmol) se calentó a 60ºC durante 90 minutos. La solución se ajustó a aproximadamente pH 4 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM del 1% al 20% para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridina-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (1.6 g, 79%). MS (apci, *m/z*) = 380.9 [M+H].

Paso 4: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (1.6 g, 4.209 mmol) en DMF (21.05 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 0.2273 g, 5.682 mmol) y luego (2- (clorometoxi) etil) trimetilsilano (0.8959 mL, 5.051 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridina-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (1.97 g, 92%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.66 (t, 1H),

4.54 (t, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H), 0.01 (s, 9H); MS (apci, *m/z*) = 511.0 [M+H].

Intermediario P48



N-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina. A un matraz de 500 ml se le añadió 3-cloro-5-fluoropiridin-2-amina (5.67 g, 38.7 mmol) y tetrahidrofurano (193 ml). La solución se enfrió a –78°C y se trató con la adición gota a gota de una solución 2.5 M de n-butil litio en hexanos (38.7 ml, 96.7 mmol) y se agitó a –78°C durante 1 hora. Luego se añadió gota a gota una solución de yodo (29.5 g, 116 mmol) en tetrahidrofurano (59.3 ml) desde un embudo de adición y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetona/DCM del 0 al 95% para dar 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (5.7 g, 54%). MS (apci, *m/z*) = 272.9 [M+H].

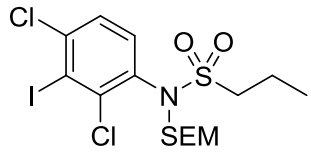
Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (1.28 g, 4.698 mmol) y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (1.362 mL, 11.75 mmol) en diclorometano (23.49 mL) trietilamina (1.637 ml, 11.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La mezcla de reacción fue Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida (1.85 g, 76%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 520.9 [M+H].

Paso 3: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida (1.85 g, 3.55 mmol) en acetonitrilo (17.8 ml) y Na_2CO_3 2.0 M (12.4 ml, 24.9 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La solución se

ajustó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 95% para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (1.01 g, 72%). MS (apci, *m/z*) = 396.9 [M+H].

Paso 4: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (1.01 g, 2.55 mmol) en DMF (12.7 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0.138 g, 3.44 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.542 ml, 3.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.912 g, 68%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.54, (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.09 (t, 2H), 0.89 (t, 3H) 0.01 (s, 9H); MS (apci, *m/z*) = 526.9 [M+H].

Intermediario P49



N-(2,4-dicloro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

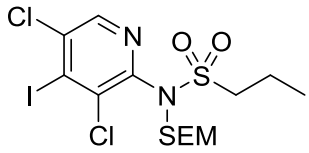
Paso 1: Preparación de 2,4-dicloro-3-yodoanilina. Una solución de 2,4-dicloroanilina (2.0 g, 12.345 mmol) en 80 ml de THF se enfrió a –78°C bajo nitrógeno y la solución se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 5.432 ml, 13.579 mmol) y se agitó a –78°C durante 15 minutos. Luego se añadió a la reacción una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (2.790 g, 12.962 mmol) en 30 ml de THF y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadió lentamente n-butil litio (2.5 M en hexanos, 5.432 ml, 13.579 mmol) y la mezcla de reacción se retiró del baño a -78ºC y se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a –78ºC y se añadió lentamente n-butil litio (2.5 M en hexanos, 5.432 ml, 13.579 mmol) y se dejó agitar a –

78ºC durante 20 minutos. Luego se añadió lentamente una solución de yodo (4.70 g, 18.517 mmol) en 30 ml de THF y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se inactivó con ~10 ml de HCl 4 M y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadieron 20 ml de tiosulfato de sodio saturado y la solución se ajustó a aproximadamente pH 8 con $NaHCO_3$ sólido y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 10% a 50% para dar 2,4-dicloro-3-yodoanilina (1.35 g, 38%). MS (apci, *m/z*) = 287.9 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2,4-dicloro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 2,4-dicloro-3-yodoanilina (1.35 g, 4.69 mmol) en diclorometano (23.4 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (1.96 ml, 14.1 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (1.11 ml, 9.85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en acetonitrilo (23.4 ml), se trató con Na_2CO_3, 2.0 M (18.8 ml, 37.5 mmol) y se agitó a 60°C durante 16 horas. La solución se ajustó a aproximadamente pH 5 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2,4-dicloro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (1.8 g, 97%). MS (apci, *m/z*) = 391.9 [M-H].

Paso 3: Preparación de *N*-(2,4-dicloro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2,4-dicloro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (1.8 g, 4.57 mmol) en DMF (30.5 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0.247 g, 6.17 mmol) y luego (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.917 mL, 5.48 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% a 50%/hexanos para dar *N*-(2,4-dicloro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (2.3 g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P50



N-(3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

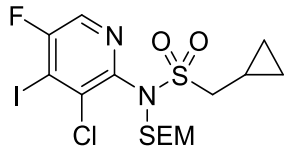
Paso 1: Preparación de 3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-amina. Una solución de 3,5-dicloropiridin-2-amina (2.9 g, 17.791 mmol) en 150 ml de THF se enfrió a –78°C bajo N_2 y la solución se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 7.83 mL, 19.570 mmol) y se agitó a –78°C durante 15 minutos. Luego se añadió lentamente a la reacción una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (4.021 g, 18.681 mmol) en 50 ml de THF y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Luego se añadió lentamente n-butil litio (2.5 M en hexanos, 7.83 ml, 19.570 mmol) y la mezcla de reacción se retiró del baño a -78ºC y se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a –78°C y se añadió lentamente n-butil litio (2.5 M en hexanos, 7.83 ml, 19.570 mmol) y la mezcla se agitó a –78°C durante 20 minutos. Se añadió lentamente una solución de yodo (6.773 g, 26.687 mmol) en 50 ml de THF y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se inactivó con aproximadamente 10 ml de HCl 4 M y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadieron 20 ml de tiosulfato de sodio saturado y la solución se ajustó a aproximadamente pH 8 con $NaHCO_3$ sólido y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-50% EtOAc/hex) para dar 3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-amina (3.35 g, 65%). MS (apci, *m/z*) = 288.9 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. A una solución de 3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-amina (3.35 g, 11.6 mmol) en diclorometano (58.0 ml) a 0°C se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (2.73 ml, 24.4 mmol) y trietilamina (4.85 ml, 34.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en acetonitrilo (58.0 ml) y se trató con Na_2CO_3 2.0 M (46.4 ml, 92.8 mmol) a 60°C durante 4 horas. La solución se ajustó a pH ~5 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se

extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 5% a 50%/hexanos para dar *N*-(3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (1.85 g, 40%). MS (apci, *m/z*) = 394.9 [M+H].

Paso 3: Preparación de *N*-(3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (1.85 g, 4.68 mmol) en DMF (23.4 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% suspensión en aceite mineral, 0.253 g, 6.32 mmol) y (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.997 mL, 5.62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos al 5% a 50% para dar *N*-(3,5-dicloro-4-yodopiridina- 2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (1.94 g, 79%). MS (apci, *m/z*) = 525.0 [M+H].

Intermediario P51



N-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)metanosulfonamida

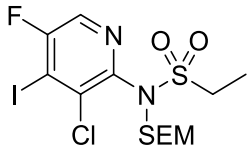
Paso 1: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)sulfonil)metanosulfonamida. Se añadió trietilamina (1.586 ml, 11.38 mmol) a una solución de 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (1 g, 3.670 mmol) y cloruro de ciclopropil-metanosulfonilo (0.9008 mL, 7.708 mmol) en DCM (37 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 10 minutos y luego se calentó a 40ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de agua y se extrajo con DCM (2x40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4. La solución se filtró y se concentró para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il) -1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)-sulfonil)metanosulfonamida (1.68 g, 90%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropilmetano-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropil-*N*-

((ciclopropilmetil)sulfonil)metanosulfonamida (1.68 g, 3.30 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y El monohidrato de carbonato de sodio (15 ml, 23.1 mmol, 1.54 M) se calentó a 80°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el acetonitrilo y el pH se ajustó a aproximadamente 3 con ácido cítrico al 10% en agua. El producto se extrajo con DCM (3x50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón oscuro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 90% de DCM/10% de EtOAc para proporcionar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropilmetanosulfonamida (400 mg, 31%). MS (apci, *m/z*) = 390.9 (M+H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida. Se disolvió *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclo-propilmetanosulfonamida (400 mg, 1.024 mmol) en DMF (5.1 mL). La solución se enfrió a 0ºC usando un baño de hielo y se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 43.01 mg, 1.075 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0ºC durante 15 minutos y se añadió gota a gota (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (218.0 µL, 1.229 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/Hex de 0 a 100% para proporcionar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-1-ciclopropil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida como un aceite amarillo (317.3 mg, 59%). MS (apci, *m/z*) = 521.0 (M+H).

Intermediario P52



N-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etano-sulfonamida

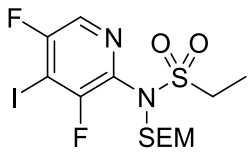
Paso 1: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(etilsulfonil)etano-sulfonamida. Se añadió trietilamina (1.586 mL, 11.38 mmol) a 3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (1 g, 3.670 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0.7303 mL, 7.708 mmol) en DCM (37 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 10 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las capas

orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(etilsulfonil) etanosulfonamida (1.5 g, 89%) que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)etanosulfonamida. A una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(etilsulfonil)etanosulfonamida (1.5 g, 3.29 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió una solución acuosa de 15 ml de monohidrato de carbonato de sodio (2.9 g, 23.0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el acetonitrilo y luego se trató con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml) seguido de EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón claro que se purificó con cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)etanosulfonamida (623 mg, 41%). MS (apci, *m/z*) = 364.8 (M+H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)etanosulfonamida. Se disolvió *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il) etanosulfonamida (623 mg, 1.71 mmol) en DMF (11 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo durante 5 minutos bajo una atmósfera de argón. Se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 75.19 mg, 1.88 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó la evolución de gas y luego se trató con (2-(clorometoxi) etil)trimetilsilano (363.7 µL, 2.05 mmol) La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 74 horas, luego se calentó a 40ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción cruda se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar N-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida como un aceite amarillo (751.8 mg, 89%). MS (apci, *m/z*) = 495.0 (M+H).

Intermediario P53



N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida

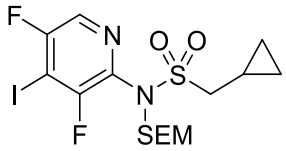
Paso 1: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(etilsulfonil) etanosulfonamida. A una solución de 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina (400 mg, 1.563 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0.370 mL, 3.906 mmol) en diclorometano (7.81 mL) se le añadió trietilamina (0.653 mL, 4.688 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(etilsulfonil) etanosulfonamida (0.500 g, 73%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 440.9 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3,5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)etanosulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(etilsulfonil)etanosulfonamida (0.50 g, 1.14 mmol) en acetonitrilo (5.68 ml) y carbonato de sodio acuoso 2.0 M (4.5 ml, 9.09 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3,5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)etanosulfonamida (0.364 g, 92%). MS (apci, *m/z*) = 349.0 (M+H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)etanosulfonamida. A una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)etano-sulfonamida (0.364 g, 1.05 mmol) en DMF (4.2 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (56.5 mg, 1.41 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.223 ml, 1.25 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (0.343 g, 69%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.69-3.65 (dd, 2H), 3.37 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 0.86-0.90 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P54



1-ciclopropil-*N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-metanosulfonamida

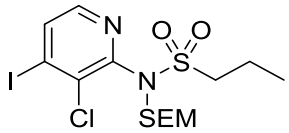
Paso 1: Preparación de 1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)sulfonil)-*N*-3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)metanosulfonamida. A una solución de 3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-amina (500 mg, 1.95 mmol) y cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (0.656 mL, 5.86 mmol) en diclorometano (9.8 mL) se le añadió trietilamina (1.089 mL, 7.81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, seguido de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)sulfonil)-*N*-3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)metanosulfonamida (0.915 g, 95%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de 1-ciclopropil-*N*-(3,5-fluoro-4-yodopiridin-2-il) metanosulfonamida. Una solución de 1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)sulfonil)-*N*-3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)metanosulfonamida (0.915 g, 1.86 mmol) en acetonitrilo (9.3 mL) y 2.0 M acuoso El carbonato de sodio (7.4 ml, 14.9 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar 1-ciclopropil-N-(3,5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metanosulfonamida (0.680 g, 98%). MS (apci, *m/z*) = 372.9 (M-H).

Paso 3: Preparación de 1-ciclopropil-*N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida. A una solución de 1-ciclopropil-*N*-(3,5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)metanosulfonamida (0.680 g, 1.82 mmol) en DMF (7,2 ml) a 0°C se añadió

hidruro de sodio al 60% como una suspensión en aceite mineral (98.1 mg, 2.45 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.387 ml, 2.18 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar 1-ciclopropil-*N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-metanosulfonamida (0.682 g, 74%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.73-3.68 (dd, 2H), 3.24-3.23 (d, 2H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.91-0.86 (dd, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P55



N-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 3-cloro-yodopiridin-2-amina (243 mg, 0.953 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (0.246 mL, 2.19 mmol) en diclorometano (4.77 mL) se le añadió trietilamina (0.399 mL, 2.86 mmol) y el La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de salmuera y luego las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonilo)propano-1-sulfonamida (0.189 g, 43%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 466.9 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (0.189 g, 0.405 mmol) en acetonitrilo (2.03 mL) y carbonato de sodio acuoso 2.0 M (1.6 mL, 3.24 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (0.121 g, 83%). MS (apci, *m/z*) = 360.9 (M+H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (0.121 g, 0.336 mmol) en DMF (1.3 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (16.1 mg, 0.403 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.080 ml, 0.453 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.13 g, 79%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.67-3.63 (dd, 2H), 3.45-3.41 (dd, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.91-0.86 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P56



N-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

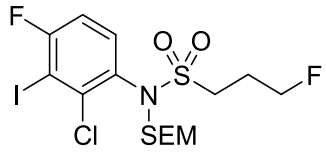
Paso 1: Preparación de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil) sulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 3-cloro-yodopiridin-2-amina (256 mg, 1.01 mmol) y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (0.275 mL, 2.31 mmol) en diclorometano (5.03 mL) se le añadió trietilamina (0.421 mL, 3.02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil)propano-1-sulfonamida (0.433 g, 86%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 502.9 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)

sulfonil)propano-1-sulfonamida (0.433 g, 0.861 mmol) en acetonitrilo (4.31 mL) y carbonato de sodio acuoso 2.0 M (3.45 ml, 6.89 mmol) se calentó a 60ºC durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.292 g, 90%). MS (apci, *m/z*) = 379.0 (M+H).

Paso 3: Preparación de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.292 g, 0.771 mmol) en DMF (3.09 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como una suspensión en aceite mineral (41.6 mg, 1.04 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.164 ml, 0.926 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.200 g, 51%) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (t, 1H), 3.66-3.61 (dd, 4H), 2.41-2.27 (m, 2H), 0.90-0.86 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P57



<u>*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida</u>

Paso 1: Preparación de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina. Se disolvió 2-cloro-4-fluoroanilina (2.44 g, 16.76 mmol) en THF (100 ml) y se enfrió a –78°C bajo un reflujo de N_2. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 7.38 ml, 18.44 mmol) y luego se dejó agitar a -78ºC durante 15 minutos después de la adición

completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de 50 ml de THF de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (3.79 g, 17.60 mmol) y se dejó agitar a -78°C durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató lentamente con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 7.38 ml, 18.44 mmol) y el baño de hielo se retiró después de la adición completa y la mezcla de reacción se dejó calentar durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a –78°C y se trató lentamente con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos, 7.38 ml, 18.44 mmol) y se dejó agitar a –78°C durante 30 minutos antes de ser tratada gota a gota con 50 mL de solución de yodo THF (6.38 g, 25.14 mmol). Después de completar la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y luego se acidificó a aproximadamente pH 1 usando HCl 4.0 M y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó a aproximadamente pH 8 usando $NaHCO_3$ sólido y luego se trató con una solución acuosa de tiosulfato de sodio 3.0 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml) y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc) seguido de cromatografía en fase inversa C18, eluyendo con agua/acetonitrilo con TFA al 0.1%. Las fracciones deseadas se combinaron y se repartieron entre 4:1 DCM/IPA y $NaHCO_3$ saturado (1 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (2.70 g, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.99-6.95 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.44 (s, 2H).

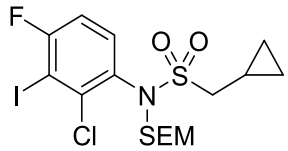
Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil) sulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (1.7 g, 6.262 mmol) y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (1.815 mL, 15.66 mmol) en diclorometano (31.31 mL) se le añadió trietilamina (2.182 mL, 15,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con DCM (2x) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil)sulfonil) propano-1-sulfonamida (3.0 g, 92%) que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoropropano-1-

sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((3-fluoropropil) sulfonil)propano-1-sulfonamida (3.0 g, 5.8 mmol) en acetonitrilo (29 ml) y carbonato de sodio acuoso 2.0 M (20 ml, 40 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (2.1 g, 92%). MS (apci, *m/z*) = 393.9 (M-H).

Paso 4: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (2.1 g, 5.31 mmol) en DMF (26.5 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 0.287 g, 7.17 mmol) seguido de (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1.13 mL, 6.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (2.7 g, 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.28 (t, 2H), 2.28 (m, 2H), 0.88, (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P58



N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-metanosulfonamida

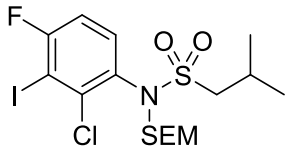
Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)sulfonil)metanosulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanalina (150 mg, 0.553 mmol) y cloruro de ciclopropanometanosulfonilo (0.186 mL, 1.66 mmol) en diclorometano (2.76 mL) se le añadió trietilamina (0.308 mL, 2.21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se

trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropil-*N*-((ciclopropilmetil)sulfonil)metanosulfonamida (0.281 g, 99%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropilmetanosulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropil-*N*- ((ciclopropilmetil)sulfonil)metanosulfonamida (0.281 g, 0.553 mmol) en acetonitrilo (2.77 mL) y 2.0 M acuoso. El carbonato de sodio (2.21 ml, 4.43 mmol) se calentó a 60ºC durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropilmetanosulfonamida (0.192 g, 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76-7.69 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H).

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metanosulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropilmetanosulfonamida (0.192 g, 0.493 mmol) en DMF (1.9 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (26.6 mg, 0.665 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.105 ml, 0.591 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-1-ciclopropil-*N*-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)metanosulfonamida (0.16 g, 63%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.77-3.54 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P59



N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2-metil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

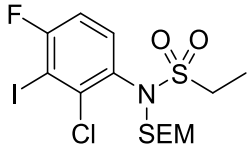
Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(isobutilsulfonil)-2-metilpropano-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanalina (152 mg, 0.560 mmol) y cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo (0.183 mL, 1.4 mmol) en diclorometano (2.8 mL) se le añadió trietilamina (0.234 mL, 1.68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50ºC durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, luego se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(isobutilsulfonil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (0.274 g, 96%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(isobutilsulfonil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (0.274 g, 0.536 mmol) en acetonitrilo (2.68 mL) y sodio acuoso 2.0 M. El carbonato (2.14 ml, 4.28 mmol) se calentó a 60ºC durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (0.138 g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.67 (bs, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.09 (d, 6 H).

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil-2-metil-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida (0.138 g, 0.352 mmol) en DMF (1.4 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (19.0 mg, 0.476 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil)

trimetilsilano (0.075 ml, 0.423 mmol) La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc) para dar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil-2-metil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.113 g, 61%) como un blanquecino sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52-7.49 (dd, 1H), 7.07-7.04 (dd, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.76-3.55 (m, 2H), 3.01 (d, 2H), 2.38- 2.28 (m, 1H), 1.10 (d, 6H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P60



N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida

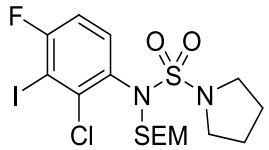
Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(etilsulfonil) etilsulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (150 mg, 0,553 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0.157 ml, 1.66 mmol) en diclorometano (2.8 ml) se añadió trietilamina (0.308 ml, 2.21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(etilsulfonil)etilsulfonamida (0.250 g, 99%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)etanosulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(etilsulfonil)etianosulfonamida (0.250 g, 0.45 mmol) en acetonitrilo (2.3 mL) y carbonato de sodio acuoso 2.0 M (1.8 mL, 3.6 mmol)) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil) etanosulfonamida (0.158 g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.07-

7.01 (m, 1H), 3.10 (q, 2H), 1.37 (t, 3H).

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)etanosulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-etanosulfonamida (0.158 g, 0.435 mmol) en DMF (1.7 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (23.5 mg, 0.587 mmol). Después de 15 minutos la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.093 ml, 0.521 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego el compuesto orgánico combinado las capas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (0.166 g, 77%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.49 (dd, 1H), 7.07-7.04 (dd, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.14 (q, 2H), 1.45 (t, 3H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P61



N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida

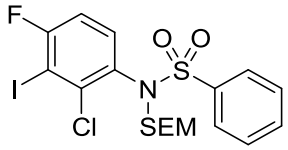
Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(pirrolindin-1-ilsulfonil) pirrolidina-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanalina (150 mg, 0.553 mmol) en piridina (2.8 ml) se añadió cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo (0.070 ml, 0.608 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. temperatura por 15 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(pirrolindin-1-ilsulfonil)pirrolidina-1-sulfonamida (0.290 g, 98%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)pirrolidina-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(pirrolindin-1-ilsulfonil)pirrolidina-1-sulfonamida (0.290 g, 0.539 mmol) en acetonitrilo (2.7 mL) y 2.0 M acuoso. El carbonato de sodio (2.2 ml, 4.3 mmol) se calentó a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción

se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)pirrolidina-1-sulfonamida (0.093 g, 42%).

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)pirrolidina-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil) pirrolidina-1-sulfonamida (0.093 g, 0.229 mmol) en DMF (0.92 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (12.4 mg, 0.309 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.049 ml, 0.275 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc) para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida (0.087 g, 71%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.64 (dd, 1H), 7.05-7.02 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.21 (d, 2H), 1.89-1.83 (m, 4H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P62



N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida

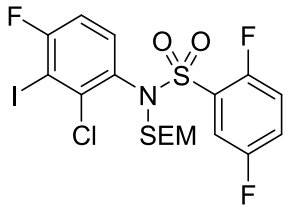
Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(fenilsulfonilo). A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (152 mg, 0,560 mmol) en tetrahidrofurano (1.4 ml) y piridina (1.4 ml) se añadió cloruro de fenilsulfonilo (0.079 ml, 0.62 mmol) y la mezcla se agitó. a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (0.240 g, 104%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)bencenosulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (0.240 g,

0.45 mmol) en 4:1 THF/MeOH (2.3 mL) se trató con una solución acuosa 2.0 M de KOH (1.3 ml, 2.25 mmol) y la mezcla se calentó a 60ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)bencenosulfonamida (0.220 g, 95%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)bencenosulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-bencenosulfonamida (0.220 g, 0.534 mmol) en DMF (2.1 mL) a 0°C se le añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (28.9 mg, 0.722 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.114 ml, 0.641 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil) -*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida (0.180 g, 62%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74-7.71 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.23-7.19 (dd, 1H), 6.99-6.94 (dd , 1H), 5.32 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P63



<u>*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-bencenosulfonamida</u>

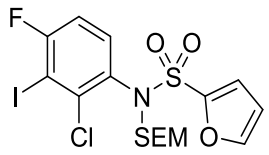
Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2,5-difluorofenil) sulfonil)-2,5-difluorobencenosulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (150 mg, 0.553 mmol) en tetrahidrofurano (1.4 ml) y piridina (1.4 ml) se añadió cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (0.082 ml, 0.608 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2,5-difluorofenil)sulfonil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (0.253 g, 73%) que fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluorobenceno-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2,5-difluorofenil)sulfonil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (0.253 g, 0.41 mmol) en 4:1 de THF/MeOH (2.03 ml) se trató con una solución acuosa de KOH 2.0 M (1.03 ml, 2.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre $Na2_SO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (0.173 g, 70%) que se usó directamente en el siguiente paso. Sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (0.173 g, 0.387 mmol) en DMF (1.5 mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (20.9 mg, 0.522 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (0.082 ml, 0.464 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida (0.118 g, 53%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.34 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 0.98-0.83 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P64



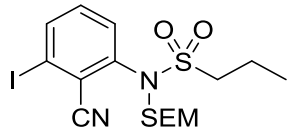
N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)furan-2-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(furan-2-ilsulfonil)furan-2-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanalina (150 mg, 0.553 mmol) en diclorometano (2.8 mL) y trietilamina (0.231 mL, 1.66 mmol) se agregó cloruro de furan-2-sulfonilo (0.193 mg, 1.16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(furan-2-ilsulfonil)furan-2-sulfonamida (0.061 g, 21%) que se usó directamente en el Siguiente paso sin purificación.

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)furan-2-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-(furan-2-ilsulfonil)furan-2-sulfonamida (0.061 g, 0.115 mmol) en 4:1 THF/MeOH (0.692 mL) se trató con una solución acuosa de KOH 2.0 M (0.290 ml, 0.577 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se acidificó a aproximadamente pH 3 aproximadamente pH con ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil) furan-2-sulfonamida (0.035 g, 76%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi) -metil)furan-2-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)furan-2-sulfonamida (0.035 g, 0.0879 mmol) se anadió en DMF (0.35 mL) a 0°C como hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (4.75 mg, 0.119 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.019 ml, 0.105 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)furan-2-sulfonamida (0.032 g, 68%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60-7.59 (dd, 1H), 7.30-7.26 (dd, 1H), 7.03-6.99 (dd, 1H), 6.91-6.90 (dd, 1H), 6.51-6.50 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 0.96-0.82 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P65

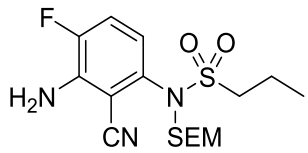


N-(2-ciano-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-ciano-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de propano-1-sulfonamida (46 mg, 0,37 mmol) en DMF (810 µL) se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 15 mg, 0.37 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se trató con 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (40 mg, 0.16 mmol) y se calentó a 90°C durante 2 horas y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a aproximadamente pH 3 con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para proporcionar *N*-(2-ciano-3-yodofenil) propano-1-sulfonamida (51 mg, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.89 (br-s, 1H), 3.17 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.07 (t, 3H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-ciano-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-ciano-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 0.143 mmol) en DMF (952 µL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% de suspensión en aceite mineral, 7.71 mg, 0.193 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (28.7 µL, 0.171 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc) para dar *N*-(2-ciano-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.92 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P66

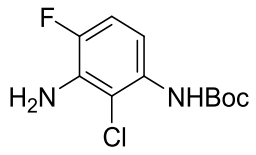


N-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de propano-1-sulfonamida (232 mg, 1,88 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 82.4 mg, 2.06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. minutos. La mezcla de reacción se trató con una solución DMSO de 2 ml de 2-amino-3,6-difluorobenzonitrilo (138 mg, 0.895 mmol) y luego la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas y luego a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaOH acuoso 0.5 M y luego se extrajo con EtOAc (2x). La capa acuosa se acidificó a aproximadamente pH 4 y se extrajo con EtOAc (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (26 mg, 11%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.54 (br-s, 1H), 4.58 (br-s, 2H), 3.12 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.06 (t, 3H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (25 mg, 0.0972 mmol) en DMF (648 µL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 4.28 mg, 0.107 mmol) y luego (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (17.1 µL, 0.102 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (16 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.60 (br-s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.93 (t, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P67



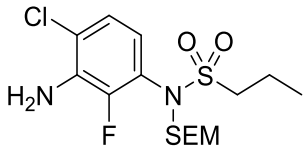
(3-Amino-2-cloro-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo

Paso 1: Preparación de 3-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo. El 3-amino-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (5.06 g, 24.9 mmol) se disolvió en DCM (250 ml) y se enfrió a 0ºC. La mezcla de reacción se trató secuencialmente con trietilamina (10.4 ml, 74.6 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (0.304 g, 2.49 mmol) y luego dicarbonato de di-ter-butilo (13.6 g, 62.1 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetona para proporcionar 3-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (7.55 g, 100%) que fue se usa inmediatamente en el siguiente paso como una mezcla de productos mono/bis-Boc.

Paso 2: Preparación de ácido 3-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzoico. Se disolvió 3-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (7.55 g, 24.9 mmol) en 1:1 THF/MeOH (120 ml) y luego se trató con NaOH acuoso 2.0 M (37.3 ml, 74.6 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua adicional y se extrajo con Et2O (2 x 250 ml). Los compuestos orgánicos Et_2O se combinaron y se lavaron con NaOH 1.0 M (1 x 50 ml) y luego las capas acuosas combinadas se acidificaron a aproximadamente pH 4 usando HCl 4.0 M y luego se extrajeron con DCM/IPA 4: 1 (2 x 250 ml). Las capas orgánicas DCM/IPA se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzoico (5.53 g, 77%) que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3: Preparación de carbamato de (3-amino-2-cloro-4-fluorofenilo) de ter-butilo. El ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-cloro-6-fluorobenzoico (5.53 g, 19.1 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y se trató secuencialmente con trietilamina (7.98 ml, 57.27 mmol) y luego difenilfosforil azida (6.17 ml, 28.63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se calentó a 80ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua adicional (50 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2x250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (3x100 ml) y salmuera (1x50 ml), luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetona y luego nuevamente con hexanos/MTBE para proporcionar carbamato de (3-amino-2-cloro-4-fluorofenilo) de ter-butilo (1.05 g, 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

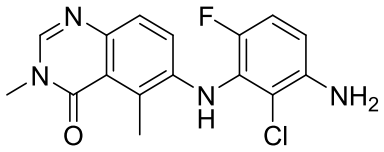
Intermediario P68



N-(3-amino-4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: A una solución de *N*-(3-amino-4-cloro-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (3.0 g, 11.2 mmol) en DMF (45.0 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% como suspensión en aceite mineral (607 mg, 15.2 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se trató gota a gota con (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (2.4 ml, 13.5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc para dar *N*-(3-amino-4-cloro-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (3.85 g, 86%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (dd, 2H), 3.08 (dd, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.91 (dd, 2H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P69



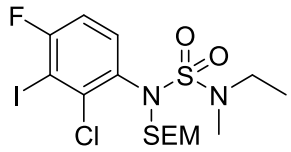
6-((3-amino-2-cloro-6-fluorofenil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3*H*)-ona

Paso 1: Preparación de (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo. (3-Amino-2-cloro-4-fluorofenilo)carbamato de ter-butilo (56.7 mg, 0.217 mmol), 6-bromo-3,5dimetilquinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0.198 mmol), carbonato de cesio (193 mg, 0.593 mmol), Xantphos (17.1 mg, 0.0296 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipalladium (0) (9.05 mg, 0.0099) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.988 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de que el vial se sellara y se calentara a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para proporcionar (2-cloro-3-

((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo como un sólido blanquecino (81 mg, 95%). MS (apci, *m/z*) = 333.1 (M-Boc).

Paso 2: Preparación de 6-((3-amino-2-cloro-6-fluorofenil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Se disolvió (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo (81 mg, 0.187 mmol) en DCM (4.7 ml) y tratado con ácido trifluoroacético (1.5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH y NH_4OH al 1% para obtener 6-((3-amino-2-cloro-6-fluorofenil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona como un sólido amarillo claro (37 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 333.1 (M+H).

Intermediario P70

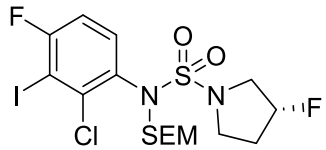


N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-*N*-etil-*N*-metil-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-etil-*N*-metil-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (145 mg, 0.534 mmol) en piridina (2671 µL) se añadió cloruro de etil(metil)sulfamoilo (177 mg, 1.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente La mezcla de reacción se trató con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc y luego el producto aislado se disolvió en acetonitrilo (2671 µL) y Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (2671 µL, 5.34 mmol) y se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O / acetonitrilo con TFA al 0.1% y el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-etil-*N*-metil-1-sulfonamida (21 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.71 (br-s, 1H), 3.22 (q, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.01 (t, 3H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-*N*-etil-*N*-metil-1-sulfonamida. A una solución de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-etil-*N*-metil-1-sulfonamida (21 mg, 0.0535 mmol) en DMF (357 µL) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (2.57 mg, 0.0642 mmol) y luego (2-(clorometoxi)etil) trimetilsilano (9.39 µL, 0.0562 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc) para dar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-*N*-etil-*N*-metil-1-sulfonamida (27.5 mg, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.14 (1, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.92 (m, 5H), 0.01 (s, 9H).

Intermediario P71



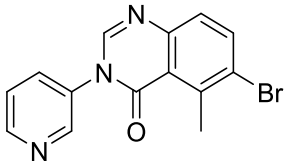
(R)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-pirrolidina-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de (*R*)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (197 mg, 0.726 mmol) en piridina (3629 µL) se añadió cloruro de (*R*)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonilo (286 mg, 1.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se trató con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1% y el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar (*R*)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (200 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.78 (br-s, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.47 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

Paso 2: Preparación de (*R*)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida. A una solución de (*R*)-*N*-(2-cloro-4-

fluoro-3-yodofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (132 mg, 0.312 mmol) en DMF (2082 µL) a 0°C se añadió Hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (15.0 mg, 0.375 mmol) y luego (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (54.8 µL, 0.328 mmol) y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos / EtOAc y luego se volvió a purificar por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (*R*)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida (25.2 mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.49 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 0.91 (t, 2H), 0.01 (s, 9H).

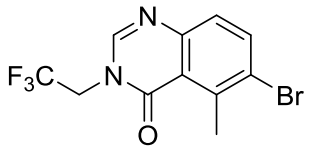
Intermediario P72



6-bromo-5-metil-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

El ácido piridin-3-ilborónico (51.4 mg, 0.418 mmol), acetato de cobre (II) (38.0 mg, 0.209 mmol) y 15 mg de 4 moldes de angstrom molidos se suspendieron en DCM anhidro (3 ml). La suspensión se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente bajo un globo de oxígeno. Se añadieron 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0.209 mmol) y piridina (33.8 µL, 0.418 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante 42 horas bajo un globo de oxígeno. La reacción se diluyó con DCM (15 ml) y los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con DCM (10 ml). El filtrado orgánico se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3x25 ml). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con DCM: IPA (4:1) (2x10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite verde que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM y MeOH (0%-10% de MeOH, con 1% de NH_4OH) para proporcionar 6-bromo-5-metil-3-(piridin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (38.7 mg, 59%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 316.0, 318.0 (M+H).

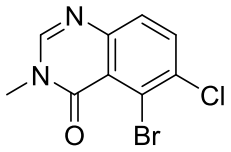
Intermediario P73



6-bromo-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 6-bromo-5-metilquinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0.2091 mmol) en DMF (2.1 ml) se añadió K_2CO_3 (115.6 mg, 0.8366 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en argón a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (33.14 µL, 0.2301 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un sólido blanco que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y EtOAc (EtOAc al 0-30%) para proporcionar 6-bromo-5-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4(3H)-ona (60 mg, 89%) como un sólido blanco ceroso. MS (apci, *m/z*) = 321.0, 323.0 (M+H).

Intermediario P74



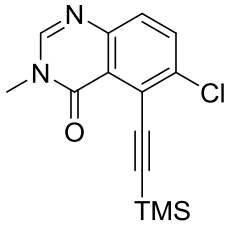
5-bromo-6-cloro-3-metilquinazolin-4(3H)-ona

Paso 1: Preparación de 5-bromo-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de ácido 6-amino-2-bromo-3-clorobenzoico (1.21 g, 4.831 mmol), formamida (0.288 mL, 7.246 mmol) y $POCl_3$ (2.25 mL, 24.15 mmol) se calentó a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró para eliminar el exceso de $POCl_3$ y el residuo se inactivó cuidadosamente con agua. La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar 5-bromo-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona (1.20 g, 96%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 259.0, 261.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de 5-bromo-6-cloro-3-metilquinazolin-4(3H)-ona. A una solución de 5-bromo-6-cloroquinazolin-4(3H)-ona (1.2 g, 4.62 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió carbonato de potasio (1.41 g, 10.2 mmol) seguido de yodometano (0.576 mL, 9.25 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La

mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con EtOAc (x4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y luego se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetona al 10-50% en DCM para dar 5-bromo-6-cloro-3-metilquinazolin-4(3H)-ona (0.78 g, 62%). MS (apci, *m/z*) = 274.9, 276.9 (M+H).

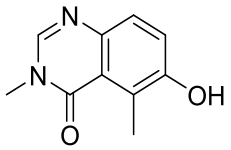
Intermediario P75



6-cloro-3-metil-5-((trimetilsilil)etinil)quinazolin-4(3H)-ona

Se disolvió 5-bromo-6-cloro-3-metilquinazolin-4(3H)-ona (276.5 mg, 1.011 mmol) en dioxano (10 ml) y se trató con trimetilsililacetileno (171.44 µL, 1.213 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (141.91 mg, 0.202 mmol), yoduro de cobre (I) (38.506 mg, 0.202 mmol) y trietilamina (563.62 µL, 4.044 mmol) y luego se roció con argón durante 5 minutos, se selló y se calentó a 70°C por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetona) seguido de cromatografía C18 de fase inversa (acetonitrilo acuoso con TFA al 0.1%). Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad y el residuo resultante se disolvió en DCM:IPA 4:1 y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1x). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-cloro-3-metil-5-((trimetilsilil)etinil)quinazolin-4(3H)-ona (115.4 mg, 39%). MS (apci, *m/z*) = 291.1, 293.1 (M-H).

Intermediario P76



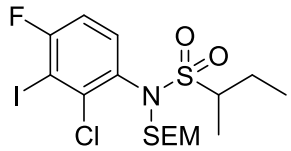
6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona

Paso 1: Preparación de 3,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) quinazolin-4(3H)-ona. A un vial se le añadió 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (2.70 g, 10.7 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.25 g, 12.8 mmol), KOAc (3.14 g, 32.0 mmol) y DMSO (26.7 ml). La suspensión se purgó con Ar burbujeante durante 5 minutos, luego

se añadió dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano (0.263 g, 0.320 mmol) en una porción y el vial se selló. La mezcla se calentó a 90°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml) y se agitó durante 15 minutos. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua adicional. El sólido resultante se disolvió en EtOAc (150 ml) y la solución se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró directamente a través de un tapón de sílice y el producto deseado se eluyó con EtOAc. El filtrado se concentró para proporcionar 3,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido tostado (2.48 g, 77%). MS (apci, *m/z*) = 301.1 (M+H).

Paso 2: Preparación de 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 3,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4(3H)-ona (2.48 g, 8.26 mmol) en el THF (41.3 ml) se enfrió a 0ºC en un baño de hielo/agua, luego se añadió gota a gota NaOH (2.0 M acuoso, 20.7 ml, 41.3 mmol). Se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (35% en peso, acuoso, 5.68 ml, 66.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2.5 horas y luego se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio (acuoso 3.0 M, 24.8 ml, 74.4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH acuoso 0.1 N y se lavó con MTBE (2x). La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 4 con ácido cítrico sólido. El sólido resultante se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua adicional y luego se secó durante la noche al vacío a temperatura ambiente para proporcionar 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanquecino (1.49 g, 94%). MS (apci, *m/z*) = 191.1 (M+H).

Intermediario P77



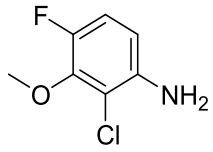
N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)butano-2-sulfonamida

Paso 1: Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)butano-2-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (250 mg, 0.921 mmol) en diclorometano (4.6 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (385 µL, 2.76 mmol) y cloruro de butano-2-sulfonilo (303 mg, 1.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-75% EtOAc/hexano) para proporcionar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)butano-2-sulfonamida (250 mg, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 2.99 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.01 (t, 3H).

Paso 2: Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)butano-2-sulfonamida. A una solución de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)butano-2-sulfonamida (188 mg, 0.480 mmol) en N,N-dimetilformamida (32 ml) a 0°C se añadió sodio al 60% hidruro en aceite mineral (23.0 mg, 0.576 mmol) seguido de (2-(clorometoxi) etil)trimetilsilano (84.3 µL, 0.504 mmol). El baño de hielo se retiró y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluyó luego con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-95% de MeCN/agua, 0.1% de TFA). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)butano-2-sulfonamida (185 mg, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 5.16 (dd, 1H), 4.81 (dd, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.94 (m, 1H) , 1.40 (dd, 3H), 1.13 (m, 2H), 1.03 (m, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

Intermediario P78



2-cloro-4-fluoro-3-metoxianilina

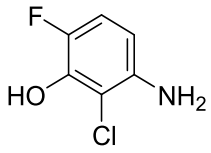
Paso 1: Preparación de 2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenzaldehído. Se disolvió N,N,N'-trimetiletilendiamina (1.77 ml, 13.6 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió a -42°C bajo un flujo de nitrógeno de retorno y luego se trató con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 5.45 ml, 13.6 mmol) y se dejó agitar a -42°C durante 30 minutos después de completar la adición. La mezcla de reacción se enfrió luego a -78°C y se trató con una solución de 50 ml de THF de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (2.0 g, 13.0 mmol) y luego se calentó a -42°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78ºC y se trató con n-butil litio (2.5 M en hexanos, 5.45 ml, 13.6 mmol) y luego se calentó a -42ºC y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se transfirió rápidamente mediante una cánula a 50 ml de solución de hexacloroetano THF (6.14 g, 26.0 mmol) a temperatura ambiente y se dejó

agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 4.0 M y se extrajo con Et_2O (2 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaOH 1.0 M (1 x 100 ml), HCl 1.0 M (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml) y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (agua/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se repartieron entre 4:1 DCM:IPA y $NaHCO_3$ saturado (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (1.12 g, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.52-7.48 (t, 1H), 3.94 (s, 3H).

Paso 2: Preparación del ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenzoico. Se disolvió 2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (1.07 g, 5.67 mmol) en acetonitrilo (57 ml) y se trató con una solución acuosa de fosfato de sodio dibásico 1.0 M (8.51 ml, 8.51 mmol) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% en peso (0.732 ml, 8.51 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa de clorito de sodio 1.0 M (8.51 ml, 8.51 mmol) y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 horas La mezcla de reacción se trató con una solución de tiosulfato de sodio 3.0 M y se diluyó con NaOH 1.0 M, luego se lavó con Et_2O (2 x 250 ml). La capa acuosa se acidificó a aproximadamente pH 2 usando HCl 4.0 M y se extrajo con DCM:IPA 4:1 (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenzoico (1.16 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (br-s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.40-7.36 (t, 1H), 3.89 (s, 3H).

Paso 3: Preparación de 2-cloro-4-fluoro-3-metoxianilina. El ácido 2-cloro-4-fluoro-3-metoxibenzoico (1.16 g, 5.670 mmol) se disolvió en DMF (57 ml) y se trató con trietilamina (2.37 ml, 17.01 mmol) seguido de difenilfosforilazida (1.83 ml, 8.51 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con 10 ml de agua y se calentó a 80ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-3-metoxianilina (640.9 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98-6.94 (t, 1H), 6.52-6.49 (m, 1H), 5.24 (br-s, 2H), 3.82 (s, 3H).

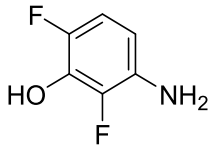
Intermediario P79



3-amino-2-cloro-6-fluorofenol

A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-metoxianilina (400 mg, 2.2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BBr_3 (4.5 mL, 1.0 M en DCM, 4.5 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (3 ml) y luego se vertió en agua fría (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 3-amino-2-cloro-6-fluorofenol como un sólido blanquecino (220 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (br-s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.22-60.18 (m, 1H), 5.03 (br-s, 2H). MS (*m/z*) = 159.8 (M-H).

Intermediario P80



3-amino-2,6-difluorofenol

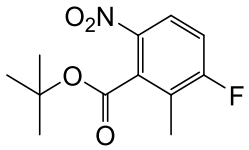
Paso 1: Preparación de 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona. Una mezcla de 2,4-difluoro-3-metoxianilina (4.89 g, 30.7 mmol), isobenzofuran-1,3-diona (4.55 g, 30.7 mmol) y trietilamina (4.28 ml, 30.7 mmol) en tolueno (76.8 ml) Se calienta a reflujo con una trampa de Dean Stark durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La fase orgánica se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100% DCM) para dar 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (8.0 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.0 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 2-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (7.6 g, 26 mmol) en diclorometano (131 ml) a 0°C se añadió tribromoborano 1.0 M (34 ml, 34 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La solución

se vertió en hielo y se agitó durante 2 horas. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 2-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)isoindolina-1,3-diona (6.2 g, 86%). MS (apci, *m/z*) = 274.1 [M-H].

Paso 3: Preparación de 3-amino-2,6-difluorofenol. Se agitó una solución de 2-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)isoindolina-1,3-diona (200 mg, 0.727 mmol) e hidrazina 1.0 M (1453 µL, 1.45 mmol) en metanol (1453 µL) temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1-20% MeOH/DCM, 1% NH_4OH) para dar 3-amino-2,6-difluorofenol (91 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.62 (m, 1H), 6.24 (m, 1H); MS (apci, *m/z*) = 146.1 [M+H].

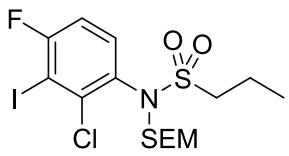
Intermediario P81



3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo

A una solución agitada de ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico (800 mg, 4.02 mmol) en una mezcla de ter-BuOH y DCM (1:1, 5 ml) se añadió Boc_2O (1.38 ml, 6.03 mmol) seguido de DMAP (147 mg, 1.2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 15-20% en hexanos para proporcionar 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo como líquido incoloro (600 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-8.07 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Intermediario P82



N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (2.0 g, 7.4 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (2.6 ml, 18.5 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo

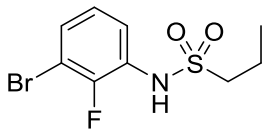
(2.1 ml, 18.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (2.5 g, 70 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.12–7.03 (m, 1H), 3.73–3.61 (m, 2H), 3.62–3.49 (m, 2H), 2.06–1.88 (m , 4H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

Paso 2: Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (8.0 g, 16.59 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió bicarbonato de sodio (17.5 g, 170 mmol) y 25 ml de agua y la mezcla de reacción se calentó a 70ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a aproximadamente pH 1 con solución saturada de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (5.0 g, 80%) como un marrón sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74–7.66 (m, 1H), 7.09–7.00 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.08–2.99 (m, 2H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 377.9 (M+H).

Paso 3: Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)propano-1-sulfonamida (2.0 g, 7.38 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (396 mg, 9.88 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. A esto se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1.5 ml, 8.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en hexano para proporcionar N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (3.2 g, 85%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67–7.58 (m, 1H), 7.41–

7.30 (m, 1H), 5.09 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.31–3.15 (m, 2H), 1.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 8.2 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H).

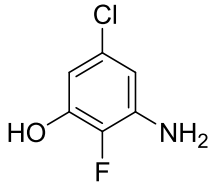
Intermediario P83



N-(3-bromo-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida

A una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina (1.0 g, 5.26 mmol) en piridina (10 ml) se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (5.92 ml, 52.62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5% en hexano) para proporcionar N-(3-bromo-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido amarillo pálido (950 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 7.57–7.48 (m, 1H), 7.46–7.37 (m, 1H), 7.19–7.10 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 2H), 1.80–1.66 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Intermediario P84

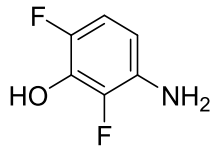


3-amino-5-cloro-2-fluorofenol

Paso 1: Preparación de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Una solución de 3-bromo-5-cloro-2-fluoroanilina (184 mg, 0.82 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (271 mg, 1.07 mmol), $PdCl_2$ (dppf) -dcm (18 mg, 0.025 mmol) y acetato de potasio (161 mg, 1.64 mmol) en N,N-dimetilformamida (1949 µL) se roció con argón durante 10 minutos y se calentó a 100ºC bajo un globo de argón durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-50% EtOAc/hexano) para proporcionar 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2 -il)anilina (169 mg, 76%).

Paso 2: Preparación de 3-amino-5-cloro-2-fluorofenol. A una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (134 mg, 0.494 mmol) en tetrahidrofurano (4935 µL) a 0°C se añadió hidróxido de sodio 2.0 M (1234 µL, 2.47 mmol) y peróxido de hidrógeno al 35% (340 µL, 3.95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de tiosulfato de sodio saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó a aproximadamente pH 5 con ácido cítrico al 10%, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-95%/hexano) para dar 3-amino-5-cloro-2-fluorofenol (63 mg, 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.39 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.79 (br-s, 2H).

Intermediario P85



3-amino-2,6-difluorofenol

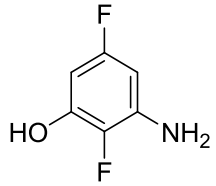
Paso 1: Preparación de 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona. Se calentó una mezcla de 2,4-difluoro-3-metoxianilina (4.4 g, 28 mmol), isobenzofuran-1,3-diona (4.1 g, 28 mmol) y trietilamina (3.9 ml, 28 mmol) en 69 ml de tolueno a reflujo con una trampa Dean Stark durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (5-95% de ACN/agua, 0.1% de TFA). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil) isoindolina-1,3-diona (6.3 g, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (m, 4H), 6.69 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 2-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)isoindolina-1,3-diona. A una solución de 2-(2,4-difluoro-3-metoxifenil)isoindolina-1,3-diona (6.1 g, 21.1 mmol) en 70 ml de diclorometano a 0°C se añadió tribromoborano 1.0 M (27.4 ml, 27.4 mmol) en DCM y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución

se vertió en hielo y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 2-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)isoindolina-1,3-diona (4.29 g, 74%). ^{1}H NRM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.88 (m, 1H).

Paso 3: Preparación de 3-amino-2,6-difluorofenol. Una solución de 2-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)isoindolina-1,3-diona (4.29 g, 15.6 mmol) e hidrazina 1.0 M (31.2 ml, 31.2 mmol) se agitó en metanol (31.2 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el Celite se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a aproximadamente pH 5 con ácido cítrico en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (5-95% de EtOAc/hexano) para dar 3-amino-2,6-difluorofenol (2.11 g, 93%). MS (apci, *m/z*) = 146.1 (M+H).

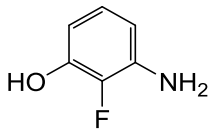
Intermediario P86



3-amino-2,5-difluorofenol

Se enfrió una solución de 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (0.500 g, 1.960 mmol) en THF (9.80 ml) a 0ºC en un baño de hielo/agua y se añadió gota a gota NaOH 2.0 M (4.90 ml, 9.801 mmol). A esto se añadió lentamente peróxido de hidrógeno al 35% en peso (1.35 ml, 15.68 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 2.5 horas. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio 3.0 M (5.88 ml, 17.64 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla se diluyó con NaOH 0.1 N y la mezcla se extrajo con MTBE (2x). La capa acuosa se trató con ácido cítrico sólido a un pH de aproximadamente 4-5. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-amino-2,5-difluorofenol (0.236 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 5.97 (ddd, J = 10.6, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.87 (ddd, J = 9.4, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.28 (brs, 2H).

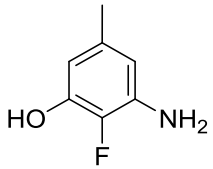
Intermediario P87



3-amino-2-fluorofenol

A una solución de 2-fluoro-3-metoxianilina (2 g, 14.18 mmol) en DCM (15 ml) se añadió BBr_3 (29 ml, 1 M en DCM, 28.36 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. temperatura por 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (30 ml) y se concentró. El residuo se vertió en agua fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-amino-2-fluorofenol (1.6 g, 88%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s-br, 1H), 6.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 (s-br, 2H). MS (apci, *m/z*) = 126.0 (M-H).

Intermediario P88



3-amino-2-fluoro-5-metilfenol

Paso 1: Preparación de (2-fluoro-5-metilfenoxi)dimetilsilano de ter-butilo. A una solución de 2-fluoro-5-metilfenol (12 g, 95.23 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió 1H-imidazol (9.71 g, 142.85 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. A esto se le añadió cloruro de terc-butil dimetilsililo (21.42 g, 142.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% EtOAc/hexano) para proporcionar (2-fluoro-5-metilfenoxi)dimetilsilano de ter-butilo como un aceite incoloro (21.3 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88-6.93 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

Paso 2: Preparación de 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-fluoro-5-metilbenzaldehído. A una solución agitada de (2-fluoro-5-metilfenoxi)dimetilsilano de ter-butilo (5.0 g, 20.83 mmol) en THF (100 ml) se le añadió *N,N,N′,N″,N″*-pentametildietilentriamina (PMDTA, 2.6

mL, 12.5 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -78°C. A esto se añadió n-BuLi (1.6 M en hexano, 14 ml, 22.91 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -35ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -78ºC y se añadió N,N-dimetilformamida (9.7 ml, 125 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (70 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y la capa orgánica se lavó con agua fría (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-fluoro-5-metilbenzaldehído como un líquido viscoso incoloro (3.5 g, 63%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

Paso 3: Preparación del ácido 2-fluoro-3-hidroxi-5-metilbenzoico. A una solución de 3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-fluoro-5-metilbenzaldehído (11.0 g, 41.04 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió solución acuosa saturada de fosfato de sodio dibásico (9.6 g, 61.56 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. A esto se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30% p/p; 6.9 ml, 61.56 mmol) seguido de la adición gota a gota de solución acuosa saturada de clorito de sodio (5.54 g, 61.56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (100 ml), se basificó a aproximadamente pH 9 con NaOH 2 N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 4 N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-fluoro-3-hidroxi-5-metilbenzoico crudo como un sólido marrón (4.5 g, 64%) que se usó como tal en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s-br, 1H), 9.93 (s-br, 1H), 7.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); MS (*m/z*) = 168.9 (M-H).

Paso 4: Preparación de 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoato de metilo. A una solución de ácido 2-fluoro-3-hidroxi-5-metilbenzoico (4.5 g, 26.47 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió carbonato de potasio (14.61 g, 105.88 mmol) y metilo yoduro (9.9 ml, 158.82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua fría

(2x30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoato de metilo como un líquido marrón (2.75 g, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22-7.24 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.89, (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MS (*m/z*) = 199.3 (M+H).

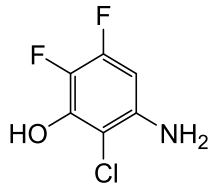
Paso 5: Preparación del ácido 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoico. A una solución de 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoato de metilo (4.0 g, 20.20 mmol) en THF y agua (4:1, 50 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (3.8 g, 90.90 mmol) y la reacción La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC, se inactivó con HCl acuoso 1 N a aproximadamente pH 1 y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoico crudo como un sólido blanco (3.0 g, 80%) que se usó como tal en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s-br, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); MS (*m/z*) = 183.2 (M-1).

Paso 6: Preparación de carbamato de (2-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilo) de ter-butilo. A una solución agitada de ácido 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzoico (3.0 g, 16.30 mmol) en una mezcla de ter-BuOH/tolueno (1:1, 60 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA, 4.5 ml, 26.08 mmol) y la mezcla se enfrió a 0ºC. A esto se le añadió azida difenilfosfórica (DPPA, 5.25 ml, 24.45 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo a 110ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar carbamato de (2-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilo) de ter-butilo como un sólido incoloro (1.7 g, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s-br, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Paso 7: Preparación de 3-amino-2-fluoro-5-metilfenol. A una solución de (2-fluoro-3-metoxi-5-metilfenil)carbamato de ter-butilo (1.7 g, 6.66 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió tribromuro de boro (17 ml, 1 M en DCM, 16.66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (30 ml) y luego se concentró. El residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado a aproximadamente pH 5 y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-amino-2-fluoro-5-metilfenol crudo como un sólido marrón (1.2 g, crudo) que se usó como tal. Es sin purificación. MS (*m/z*) = 140.0 (M-H).

Intermediario P89



3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenol

Paso 1: Preparación de 3,4-difluoro-2-metoxianilina. A una suspensión de Fe-polvo (26 g, 465.61 mmol) en metanol (70 ml) y agua (30 ml) se añadió HCl concentrado (4 ml) gota a gota y la mezcla se calentó a 75ºC. A esto se le añadió una solución de 1,2-difluoro-3-metoxi-4-nitrobenceno (22 g, 116.40 mmol) en metanol (30 ml) gota a gota durante el período de 30 minutos y la mezcla se agitó a 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con DCM (2 x 250 ml). El filtrado se concentró y el residuo bruto se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con DCM (2 x 500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano) para proporcionar 3,4-difluoro-2-metoxianilina como un líquido amarillo claro (15 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.83 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 6.47–6.38 (m, 1H), 5.01 (s-br, 2H), 3.78 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de 6-bromo-3,4-difluoro-2-metoxianilina. A una solución de 3,4-difluoro-2-metoxianilina (15.0 g, 94.3 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió una solución de N-bromosuccinimida (16.6 g, 94.3 mmol) en DMF (10 mL) y la reacción La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ saturado (4 x 150 ml), agua (3 x 75 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice amina (5% EtOAc/hexano) para proporcionar 6-bromo-3,4-difluoro-2-metoxianilina (10.0 g, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 7.9, 10.2 Hz, 1H), 5.14 (s-br, 2H), 3.83 (s, 3H);

MS (*m/z*) = 238.0, 240.0 [M+H].

Paso 3: Preparación de 1-bromo-2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxibenceno. A una mezcla de cloruro cúprico anhidro (1.01 g, 7.56 mmol) y 6-bromo-3,4-difluoro-2-metoxianilina (1.2 g, 5.04 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se añadió nitrito de t-butilo (1.04 g, 10.08 mmol) gota a gota a 55°C durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 55ºC durante otros 10 minutos y se inactivó con HCl acuoso al 10% enfriado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para proporcionar 1-bromo-2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxibenceno como un líquido amarillo claro (1.0 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

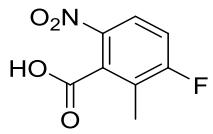
Paso 4: Preparación de 2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxianilina. A una solución de 1-bromo-2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxibenceno (6.0 g, 23.34 mmol), benzofenona imina (8.46 g, 46.69 mmol) y NaOtBu (3.37 g, 35.01 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1.07 g, 1.17 mmol) y BINAP (1.45 g, 2.34 mmol) y la mezcla de reacción se roció con Ar durante 15 minutos, se selló y luego se calentó a 110°C durante 16 horas . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 75 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxifenilo)-1,1-difenilmetanimina crudo (7.0 g) que se usó inmediatamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5: Preparación de 2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxianilina: a una solución de N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxifenil)-1,1-difenilmetanimina (7.0 g) en THF (10 ml) se añadió HCl 1 N (10 ml, 10 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con $NaHCO_3$ sólido. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice de amina (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxianilina como un líquido amarillo pálido (1.85 g, 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.51 (dd, J = 7.3,

12.8 Hz, 1H), 5.55 (s-br, 2H), 3.88 (s, 3H).

Paso 6: Preparación de 3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenol. A una solución de 2-cloro-4,5-difluoro-3-metoxianilina (2.2 g, 9.24 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió una solución de BBr_3 1N en DCM (28.0 mL, 27.73 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 1 hora y luego a 25ºC durante 16 horas bajo Ar. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH a 0ºC y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenol como un sólido marrón pálido (1.1 g, 66%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.96 (dd, J = 6.9, 12.8 Hz, 1H), 5.03 (s-br, 2H). MS (*m/z*) = 177.8 [M-H].

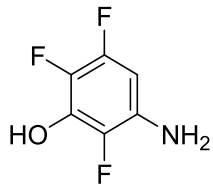
Intermediario P90



ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico

A una solución helada de ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico (5 g, 32.4 mmol) en H_2SO_4 concentrado (50 ml) se añadió HNO_3 concentrado (3.5 ml) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2x 50 ml) y se secó a presión reducida para obtener ácido 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoico como un sólido blanquecino (3.0 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.32 (s, 3H); MS (*m/z*) = 197.6 (M-H).

Intermediario P91



3-amino-2,5,6-trifluorofenol

Paso 1: Preparación de (2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)carbamato de ter-butilo. A una solución de ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico (5.0 g, 24.27 mmol) en una mezcla de tolueno: se añadió ter-butanol (1:1, 20 ml) N,N-diisopropiletilamina (5.7 ml, 31.55 mmol) y

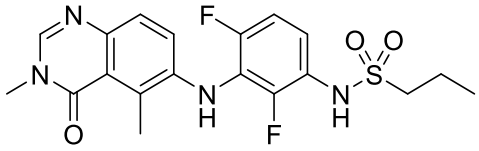
la mezcla se enfrió a 0ºC. A esto se le añadió difenilfosforilazida (7.8 ml, 36.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó a 100ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar carbamato de terc-butilo (2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo) como un sólido incoloro (5.0 g, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s-br, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (s, 9H); MS (*m/z*) = 278.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de 2,4,5-trifluoro-3-metoxianilina. A una solución de (2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)carbamato de ter-butilo (5.0 g, 18.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (22.5 ml, 90.25 mmol)) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,4,5-trifluoro-3-metoxianilina como un semisólido parduzco (2.5 g, 60%) que se utilizó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.33–6.21 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66 (s-br, 2H); MS (*m/z*) = 175.9 (M-H).

Paso 3: Preparación de 3-amino-2,5,6-trifluorofenol. A una solución agitada de 2,4,5-trifluoro-3-metoxianilina (2.5 g, 17.73 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió tribromuro de boro 1.0 M en DCM (35.5 ml, 35.46 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (50 ml), se concentró a presión reducida y el pH se ajustó a aproximadamente 6 con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-amino-2,5,6-trifluorofenol como un sólido marrón (1.75 g, 61%) que se utilizó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s-br, 1H), 6.36-5.85 (m, 1H), 5.14 (s-br, 2H); MS (*m/z*) = 161.9 (M-H).

Preparación de ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

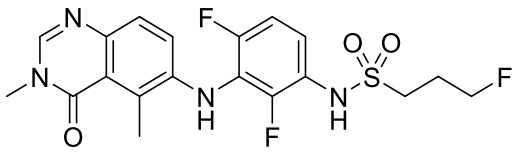


N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida. N-(3-amino-2,4-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (83.7 mg, 0.226 mmol), 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (52 mg, 0.205 mmol), carbonato de cesio (201 mg, 0.616 mmol), Xantphos (17.8 mg, 0.0308 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (9.41mg, 0.0103) se combinaron en un frasco, después se desgasificó a presión reducida y se rellenó con gas argón.Se añadió tolueno (1.03 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de que el vial se sellara y se calentara a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (65 mg, 58%). MS (apci, *m/z*) = 543.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino-2,4-difluorofenil)-N-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (65 mg, 0.12 mmol) se disolvió en DCM (3.0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1.0 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH con NH_4OH al 1% para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (37.5 mg, 43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.62 (br-s, 1H), 5.41 (br-s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.07 (dd, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.92 -1,83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 423.1 (M+H).

Ejemplo 2

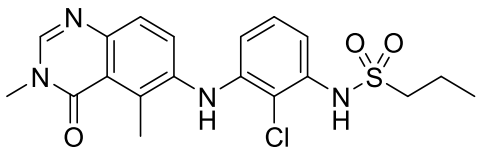


N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)-N-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida. *N*-(3-amino-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida (34.6 mg, 0.087 mmol), 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (20 mg, 0.079 mmol), carbonato de cesio (77 mg, 0.237 mmol), Xantfos (6.9 mg, 0.012 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (3.62 mg, 0.00395) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.395 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentar a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (35.6 mg, 79%). MS (apci, *m/z*) = 571.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)3-fluoropropano-1-sulfonamida. *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)) se disolvió propano-1-sulfonamida (35.6 mg, 0.0624 mmol) en DCM (1.5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH con NH_4OH al 1%) para obtener N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)3-fluoropropano-1-sulfonamida como un sólido blanco (16.0 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 5.49 (br-s, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.21 (dd, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 2H). MS (apci, *m/z*) = 441.1 (M+H).

Ejemplo 3

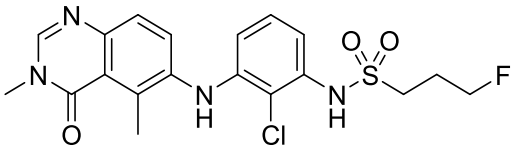


N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)fenil)-N-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-bromo-2-clorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (41 mg, 0.093 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (18 mg, 0.093 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (4.2 mg, 0.0046 mmol), Xantphos (8.0 mg, 0.014 mmol) y carbonato de cesio (90 mg , 0.28 mmol) en tolueno (617 µL) se roció con argón durante 10 minutos, luego se selló y se calentó en un vial a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. MS (apci, *m/z*) = 551.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)fenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida se agitó en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 1 ml de THF y 1 ml de $NaHCO_3$ saturado y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado adicional y se extrajo con DCM (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, luego se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenilo)propano-1-sulfonamida (17 mg, 44% en 2 pasos). ^{1}H NRM (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.78 (s-br, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.98 (s-br, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.06 (t , 3H). MS (apci, *m/z*) = 421.1 [M+H].

Ejemplo 4



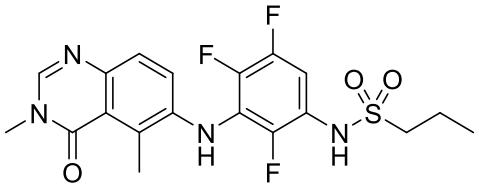
N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)fenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una suspensión de *N*-(3-amino-2-clorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (0.045 g, 0.11 mmol), 6-bromo- 3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.026 g, 0.10 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.0047 g, 0.0051 mmol), Xantphos (0.0089 g, 0.015 mmol) y carbonato de cesio (0.10 g , 0.31 mmol) en tolueno (1.0 ml) se rociaron con argón burbujeante durante 5 minutos. El vial se selló y la mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/EtOAc para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenilo)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida como una espuma sólida de color amarillo pálido (0.055 g, 94%). MS (apci, *m/z*) = 569.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. A un vial que contiene *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoro-*N*-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida (0.055 g, 0.097 mmol) se agregó CH_2Cl_2 (0.483 ml) y la solución se trató con ácido trifluoroacético (0.185 ml, 2.42 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH) para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida como un sólido blanquecino (0.026 g, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H); 7.59 (m, 2H); 7.15 (dd, 1H); 7.08 (t, 1H); 6.80 (brs, 1H); 6.49 (dd, 1H); 5.98 (brs, 1H); 4.63 (t, 1H); 4.51 (t, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.32 (m, 2H); 2.83 (s, 3H); 2.27 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 439.0

[M+H].

Ejemplo 5

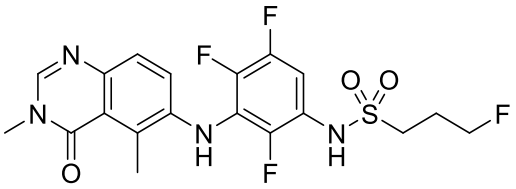


N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (105 mg, 0.206 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (39.0 mg, 0.206 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (9.44 mg, 0.0103 mmol), Xantphos (17.9 mg, 0.0309 mmol) y carbonato de cesio (201 mg, 0.618 mmol) en tolueno (1374 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se calentó en un matraz sellado a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para dar *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (59 mg, 50%). MS (apci, *m/z*) = 571.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (96 mg, 0,168 mmol) en diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0.5 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró y luego se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y $NaHCO_3$ saturado (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado adicional y se extrajo con DCM (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Las capas orgánicas se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para dar *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida (47.5 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.52 (s-br, 1H), 5.63 (br-s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 441.1 [M+H].

Ejemplo 6



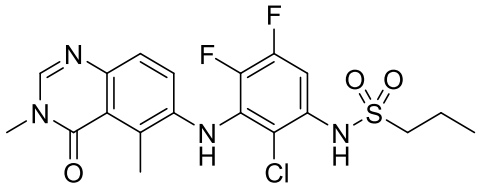
N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida. 3-fluoro-*N*-(2,4,5-trifluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida (39 mg, 0.074 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (intermediario P15) (14 mg, 0.074 mmol), carbonato de cesio (72 mg, 0.22 mmol), xantfos (9.0 mg, 0.016 mmol) y tris (dibencilideneacetona)dipaladio (0) (4.7 mg, 0.0052) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.395 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentar a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para proporcionar *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil))propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (28.9 mg, 66%). MS (apci, *m/z*) = 589.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquin-azolin-6-il)amino-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)) propano-1-sulfonamida (28.9 mg, 0.0491 mmol) se disolvió en DCM (1.2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.41 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentrado para obtener *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida un sólido blanco (8.20 mg, 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 6.02 (br-s, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.15 (dd,

2H), 2.82 (s, 3H), 2.06-2.19 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 459.1 (M+H).

Ejemplo 7



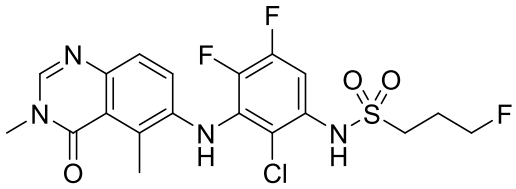
N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (39 mg, 0.074 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (14 mg, 0.074 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (3.4 mg, 0.0037 mmol), Xantphos (6.4 mg, 0.011 mmol), y el carbonato de cesio (72 mg, 0.22 mmol) en tolueno (494 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se calentó en un vial sellado a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (33 mg, 75%). MS (apci, *m/z*) = 587.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (33 mg, 0.567 mmol) en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró y se disolvió en 1 ml de THF y 1 ml de $NaHCO_3$ saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado adicional y se extrajo con DCM (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (15 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.72 (br-s, 1H), 5.69 (br-s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.07 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 457.1 [M+H].

Ejemplo 8



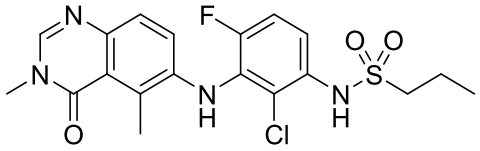
N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-4,5-difluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida (52 mg, 0.095 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (18 mg, 0.095 mmol), carbonato de cesio (93 mg, 0.29 mmol), Xantphos (14.0 mg, 0.024 mmol) y tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (7.4 mg, 0.0081) se combinaron en un vial, luego se desgasificó a presión reducida y se rellenó con gas argón. Se añadió tolueno (0.475 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentar a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil))propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (34.5 mg, 60%). MS (apci, *m/z*) = 605.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))-propano-1-sulfonamida (34.5 mg, 0.057 mmol) se disolvió en DCM (1.4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.48 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta obtener *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-

oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida un sólido blanco (20.5 mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.72 (br-s, 1H), 5.69 (br-s, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.29 (dd, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 475.1 (M+H).

Ejemplo 9

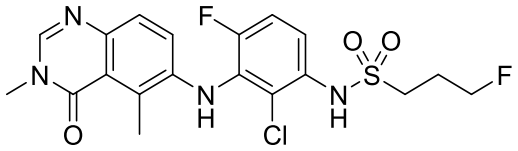


N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencilo)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (42 mg, 0.11 mmol), 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (27 mg, 0.11 mmol), tris(dibencilideneacetona) dipaladio (0) (5.0 mg, 0.0054 mmol), Xantphos (9.4 mg, 0.016 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0.33 mmol) en tolueno (724 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se calentó en un vial sellado a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (43 mg, 70%). MS (apci, *m/z*) = 559.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (43 mg, 0.077 mmol) se agitó en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentrado para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil) propano-1-sulfonamida (23 mg, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (br-s, 1H), 5.61 (br-s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 439.1 [M+H].

Ejemplo 10



N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Método A

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida (Intermediario P26; 150 mg, 0.361 mmol), 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P2; 91.5 mg, 0.361 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (16.6 mg, 0.0181 mmol), Xantphos (31.4 mg, 0.0542 mmol) y carbonato de cesio (353 mg, 1.08 mmol) en tolueno (2410 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se calentó en un vial sellado a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (200 mg, 94%). MS (apci, *m/z*) = 587.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida Una solución de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (200 mg, 0.34 mmol) se agitó en 2 ml de DCM y 0.5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH con NH_4OH al 1%) y cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se disolvieron en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (65 mg, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.79 (br-s, 1H), 5.61 (br-s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.25 (t, 2H); MS (apci, *m/z*) = 457.1 [M+H].

Método B

Paso A: Preparación de 5-metilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (74.7 g, 494 mmol) y acetato de formamidina (61.7 g, 593 mmol) en etanol (1.2 l) se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión espesa. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con etanol (500 ml) y se secaron en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas. El filtrado se concentró hasta 500 ml, luego se diluyó con agua (1 l) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas para proporcionar una suspensión espesa. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron en un horno de vacío a 50°C durante 18 horas. Los sólidos de la primera filtración y la segunda filtración se combinaron para proporcionar 5-metilquinazolin-4(3H)-ona (63.3 g, 80%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (br-s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 2.78 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 161.2 (M+H).

Paso B: Preparación de 5-metil-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 5-metilquinazolin-4(3H)-ona (50 g, 312.2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (555 ml) se enfrió a una temperatura interna de 10°C con un baño de agua con hielo externo. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de ácido nítrico (solución 5 M en ácido sulfúrico concentrado, 68.67 ml, 343.4 mmol). La velocidad de adición se controló para mantener una temperatura de reacción interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y luego se diluyó con agua con hielo (5.5 l) y se enfrió con un baño de agua con hielo externo hasta que la temperatura interna de la mezcla de reacción fue <25ºC. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4 mediante la adición lenta de NaOH acuoso 10 M (2 l) para proporcionar una suspensión espesa de color amarillo. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (1 l) para proporcionar una torta de filtro. La torta del filtro se suspendió en metanol (7 l) y acetato de etilo (500 ml) y luego se calentó a 55°C para proporcionar una solución naranja. Al enfriar a temperatura ambiente durante 18 horas, se formó una suspensión de cristales amarillos. Los cristales se filtraron, se lavaron con metanol (1 l) y se secaron en un horno de alto vacío a 50°C durante 18 horas para proporcionar 5-metil-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (59.94 g, 94%) como cristales amarillos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (br-s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 2.82 (s, 3 H); MS (apci, *m/z*) = 206.1 (M+H).

Paso C: Preparación de 3,5-dimetil-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 5-metil-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (59.94 g, 292.1 mmol) en DMF (0.2 M, 1.5 L) se enfrió

en un baño de agua con hielo externo. A la mezcla de reacción se le añadió K_2CO_3 (80.75 g, 584.3 mmol) y yodometano (27.28 ml, 438.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó en agua (7.5 l) para proporcionar una suspensión espesa de color amarillo que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (1 l) y se secaron al vacío durante 18 horas para proporcionar 3,5-dimetil-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (45.85 g, 72%) como un amarillo tenue sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 220.1 (M+H).

Paso D: Preparación de 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona: una suspensión de 3,5-dimetil-6-nitroquinazolin-4(3H)-ona (45.85 g, 209.2 mmol) y paladio sobre carbono (11.13 g, 5.229 mmol) en metanol (3 l) se rociaron con nitrógeno durante 30 minutos y luego se colocaron bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se roció con nitrógeno y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para proporcionar 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (37.59 g, 95%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.28 (br-s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 190.1 (M+H).

Paso E: Preparación de 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina. En un matraz de 5 L y 4 bocas equipado con 3 embudos de adición, una sonda de temperatura interna y una barra de agitación magnética, se disolvió 2-cloro-4-fluoroanilina (82.03 mL, 687.00 mmol) en THF (1.5 L) bajo una reflujo de N_2 y enfriado a -78°C. La mezcla de reacción se trató luego gota a gota con n-butil litio (2.5 M en hexanos) (299.53 ml, 748.82 mmol) y se dejó agitar a -78ºC durante 15 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (500 ml) de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (155.28 g, 721.35 mmol) y se dejó agitar a -78ºC durante 30 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos) (299.53 ml, 748.82 mmol) y luego se retiró el baño de hielo después de la adición completa y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -78ºC y se trató gota a gota con n-butil litio adicional (2.5 M en hexanos) (299.53 ml, 748.82 mmol) y se dejó agitar a -78ºC durante 30 minutos después de la adición completa. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de THF (600 ml) de yodo (249.34 g, 982.40 mmol) y el baño de hielo se retiró, y

la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con 1 L de agua seguido de ácido clorhídrico (solución acuosa 4.0 M) (601.12 mL, 2404.5 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó a aproximadamente pH 8 usando $NaHCO_3$ sólido y luego se trató con tiosulfato de sodio (solución acuosa 3.0 M) (801.49 ml, 2404.5 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de extracción de 6 l, se enjuagó el matraz con MTBE y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (1x) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (186.49 g, 100 %) que se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08-7.04 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.52 (br-s, 2H). MS (apci, *m/z*) = 271.9, 273.9 (M+H).

Paso F: Preparación de (2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil) carbamato de bis-ter-butilo. En un matraz de 3 L y 1 cuello, se disolvió 2-cloro-4-fluoro-3-yodoanilina (186.49 g, 687.0 mmol) en THF (2.0 L) y se trató con 4-(dimetilamino)piridina (8.393 g, 68.7 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (314.87 g, 1442.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora abierta al aire con una columna Vigreux. La mezcla de reacción se concentró luego hasta sequedad y los sólidos resultantes se suspendieron en heptano (1 l) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se enjuagaron con heptano adicional (250 ml x 2) para proporcionar carbamato de bis-terc-butil (2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil) (150,7 g, 47%) como sólidos de color tostado claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55-7.51 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 1.33 (s, 18H).

Paso G: Preparación de (2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)carbamato de ter-butilo. (2-Cloro-4-fluoro-3-yodofenil)carbamato de bis-ter-butilo (150.7 g, 319.5 mmol) se disolvió en MeOH (800 ml) y se trató con carbonato de potasio (48.57 g, 351.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se vertió en 3.0 l de agua y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se enjuagaron con agua adicional (1 L). Los sólidos se disolvieron luego en DCM (1 L), se diluyeron con hexanos (1 L) y se filtraron a través de un tapón de gel de sílice (500 g) eluyendo con DCM:hexanos 1:1 adicionales (4.0 L). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron

para proporcionar carbamato de terc-butilo (2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)carbamato de ter-butilo (101.0 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (br-s, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

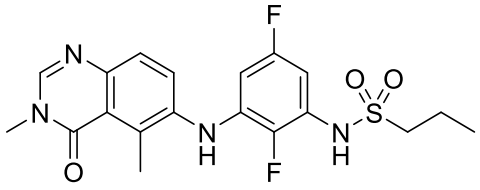
Paso H: Preparación de (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo. En un matraz de 3 l equipado con un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, se disolvió 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (50.5 g, 266.9 mmol) en tolueno (1065 ml) y se trató con (2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)carbamato de ter-butilo (109.1 g, 293.6 mmol), tris(dibencilideneacetona) dipalladio (0) (2.44 g, 2.67 mmol), Xantphos (3.86 g, 6.67 mmol), y carbonato de cesio (173.9 g, 533.78 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón durante 15 minutos y luego se calentó a 110ºC bajo un globo de argón durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con DCM (2.0 l) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. Los sólidos resultantes se disolvieron en DCM (2.5 l) y luego se vertieron en una solución agitada de heptano (12.5 l) y se dejaron agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se enjuagaron con heptano adicional (1.5 l), para proporcionar (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo (95.3 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 6.81-6.79 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); MS (apci, *m/z*) = 433.2, 435.2 (M+H).

Paso I: Preparación de (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)((3-fluoropropil)sulfonil)carbamato de ter-butilo. En un matraz de 5L y 3 bocas equipado con 2 embudos de adición, una sonda de temperatura interna, una barra de agitación magnética y entrada de nitrógeno, (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo (95.3 g, 220 mmol) se disolvió en THF (2.2 L) y se enfrió a 5°C bajo un reflujo de N_2. La mezcla de reacción se trató gota a gota con solución de bis (trimetilsilil) amida de sodio 1.0 M en THF (209 ml, 209 mmol) y luego se dejó agitar durante 15 minutos después de completar la adición. La mezcla de reacción se trató gota a gota con una solución de 150 ml de THF de cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (33.6 g, 209 mmol) y luego se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)((3-fluoropropil)sulfonil)carbamato de ter-butilo (123 g, 100%) que se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33-7.31 (d, 1H), 6.80-6.78 (d, 1H), 4.67-4.64 (t, 1H), 4.55-4.52 (t, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). MS (*m/z*) = 557.2, 559.2 (M+H).

Paso J: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. A una solución de (2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)carbamato de ter-butilo (123 g, 221.0 mmol) en DCM (500 ml) se añadió una corriente constante de 500 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de la adición completa. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en DCM (1500 ml), se trató con 1500 ml de agua y se neutralizó a un pH de aproximadamente 7-8 usando $NaHCO_3$ sólido. La solución se filtró y las capas se repartieron y la capa acuosa de $NaHCO_3$ se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (1x) y luego con NaOH 1.0 M (3x). Las capas acuosas combinadas de NaOH se lavaron con DCM (1x) y la capa acuosa de NaOH se transfirió a un matraz y se diluyó con DCM:IPA 4:1 (1000 ml) y se acidificó a aproximadamente pH 2 usando HCl 4.0 M. Las capas se separaron y la capa acuosa de HCl se extrajo con 4: 1 DCM: IPA (2x). Las capas combinadas 4:1 DCM:IPA se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en DCM (2000 ml) y se agitó con SiliaMetS Tiol (100 gramos) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se cargó en un tapón de gel de sílice (500 g) y se eluyó con EtOAc (8.0 l). El filtrado se concentró para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (78.9 g, 78.4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (br-s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 6.88-6.85 (d, 1H), 4.62-4.59 (t, 1H), 4.50-4.47 (t, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H). MS (*m/z*) = 457.1, 459.1 (M+H).

Ejemplo 11



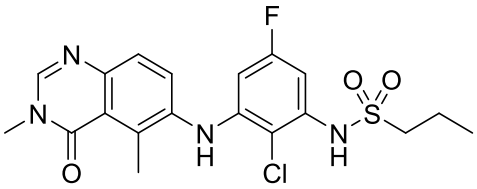
N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)propano-

1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (72.6 mg, 0.163 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (30.9 mg, 0.163 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (10.5 mg, 0.0114 mmol), Xantphos (19.8 mg, 0.0343 mmol) y carbonato de cesio (se rociaron 160 mg, 0.490 mmol) en tolueno (4 ml) con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 100ºC durante 18 horas en un tubo sellado de 15 ml. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (25 ml) y 4:1 DCM:IPA (25 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida (62.9 mg, 70%) como espuma blanquecina. MS (apci, *m/z*) = 553.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida (62.9 mg, 0.114 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y ácido trifluoroetanoico puro (3507 µL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc), luego por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM:IPA 4:1 y se lavó con agua saturada. Luego, $NaHCO_3$ se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)-propano-1-sulfonamida (13.6 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 423.1 (M+H).

Ejemplo 12

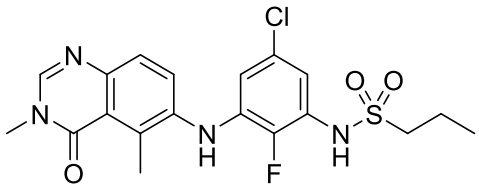


N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)-propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (47 mg, 0.102 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (19.3 mg, 0.102 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (7.00 mg, 0.00765 mmol), Xantphos (13.3 mg, 0.0229 mmol) y carbonato de cesio (99.7 mg, 0.306 mmol) en tolueno (4 ml) se roció con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110ºC durante la noche bajo un globo de argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/acetona) para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (38 mg, 66%). MS (apci, *m/z*) = 569.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (0.038 g, 0.067 mmol) en ácido trifluoroacético (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con THF y $NaHCO_3$ saturado (4 ml, 1:1) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/acetona) para dar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (13 mg, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.86 (br-s, 1H), 6.09-6.05 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 439.1 (M+H).

Ejemplo 13

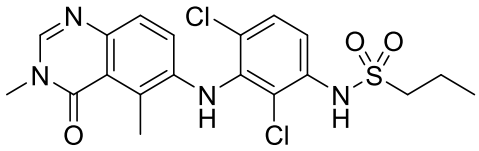


N-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)-propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-bromo-5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (75.2 mg, 0.163 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (29.9 mg, 0.158 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (10.1 mg, 0.0111 mmol), Xantphos (19.2 mg, 0.0332 mmol) y carbonato de cesio (154 mg, 0,474 mmol) en tolueno (1.5 ml) se roció con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 100ºC durante 18 horas bajo argón en un tubo sellado de 15 ml. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y 4:1 DCM:IPA (25 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (60.0 mg, 67%) como un aceite amarillo. MS (apci, *m/z*) = 569.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. *N*-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (60 mg, 0,105 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y ácido trifluoroacético (3249 µL) a 0°C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el aceite amarillo se disolvió en DCM (25 ml) y se agitó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml) durante 30 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró, luego se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)-propano-1-sulfonamida (13.6 mg, 29%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 439.0 (M+H).

Ejemplo 14

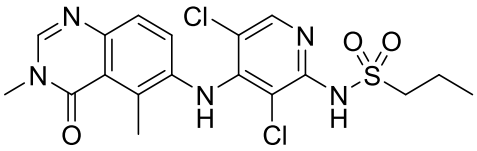


N-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2,4-dicloro-3-yodofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 0.095 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (18 mg, 0.095 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (4.4 mg, 0.0048 mmol), Xantphos (8.3 mg, 0.014 mmol) y carbonato de cesio (93 mg, 0.29 mmol) en tolueno (636 µL) se rociaron con argón durante 10 minutos y luego se sellaron y calentaron en un vial a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (45 mg, 80%). MS (apci, *m/z*) = 585.1 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-*N*-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (45 mg, 0.077 mmol) en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y luego se disolvió en 1 ml de THF y 1 ml de $NaHCO_3$ saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua adicional y se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para dar *N*-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida (23 mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.79 (br-s, 1H), 5.72 (br-s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.04 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 455.1 [M+H].

Ejemplo 15

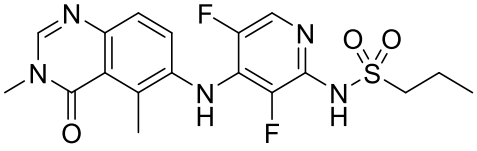


N-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-dicloro-4-yodopiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (40 mg, 0.076 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (intermediario P15) (14 mg, 0.076 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (3.5 mg, 0.0038 mmol), Xantphos (6.6 mg, 0.011 mmol), y el carbonato de cesio (74 mg, 0.23 mmol) en tolueno (508 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se selló y calentó en un vial a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (20 mg, 44%). MS (apci, *m/z*) = 586.1 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (20 mg, 0.034 mmol) en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH con NH_4OH al 1%) para dar *N*-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida (13 mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.21 (br-s, 1H), 6.25 (br-s, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 456.1 [M+H].

Ejemplo 16

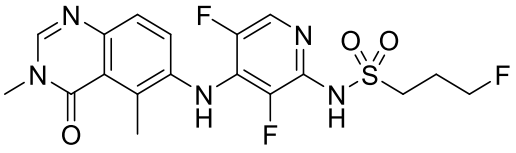


N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (38 mg, 0.077 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (15 mg, 0.077 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (3.5 mg, 0.0039 mmol), Xantphos (6.7 mg, 0.012 mmol), y el carbonato de cesio (75 mg, 0.23 mmol) en tolueno (514 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se selló y calentó en un vial a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (35 mg, 81%). MS (apci, *m/z*) = 554.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (35 mg, 0.063 mmol) en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentrado para dar *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (21 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.08 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 424.1 [M+H].

Ejemplo 17



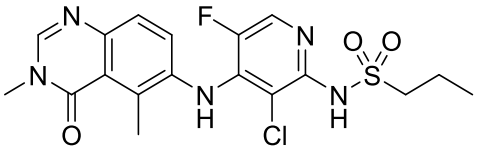
N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (44 mg, 0.086 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona

(Intermediario P15) (16 mg, 0.086 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (3.9 mg, 0.0043 mmol), Xantphos (7.5 mg , 0.013 mmol) y carbonato de cesio (84 mg, 0.26 mmol) en tolueno (575 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se selló y calentó en un vial a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida (37 mg, 76%). MS (apci, *m/z*) = 572.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (37 mg, 0.065 mmol) en 1 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH con NH_4OH al 1%) para dar *N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (18 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.92 (br-s, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.31 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 442.1 [M+H].

Ejemplo 18



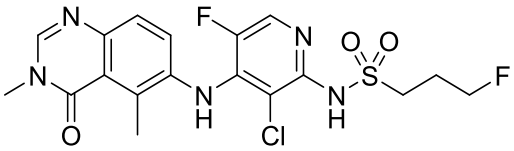
N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (105 mg, 0.206 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (39.0 mg, 0.206 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (9.45 mg, 0.0103 mmol), Xantphos (17.9 mg, 0.0310 mmol), y el carbonato de cesio (202 mg, 0.619 mmol) en tolueno (1376 µL) se roció con argón durante 10 minutos y luego se calentó en un matraz sellado a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente, se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (111 mg, 94%). MS (apci, *m/z*) = 570.2 [M+H].

Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-propano-1-sulfonamida (111 mg, 0.19 mmol) en 1 ml de DCM y 0.5 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para dar *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (71 mg, 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.11 (br-s, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 440.1 [M+H].

Ejemplo 19



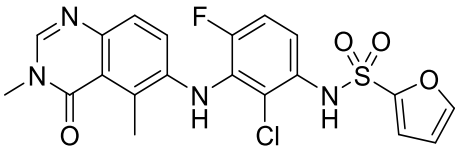
N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida. *N*-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida (53 mg, 0.101 mmol), 6-amino-3,5dimetilquinazolin-4(3H)-ona (17.4 mg, 0.092 mmol), carbonato de cesio (90 mg, 0.276 mmol), Xantphos (8.0 mg, 0.0138 mmol) y dipaladio tris (dibencilideneacetona) (0) (4.2 mg, 0.0046) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.46 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentarlo a 100ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-

dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))-propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (34.5 mg, 63%). MS (apci, *m/z*) = 588.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil))propano-1-sulfonamida (34.5 mg, 0.057 mmol) se disolvió en DCM (1.4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.48 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener *N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida como un sólido blanco (12.1 mg, 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 458.0 (M+H).

Ejemplo 20



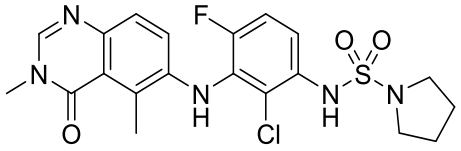
<u>*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)furan-2-sulfonamida</u>

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-N-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)furan-2-sulfonamida. *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)furan-2-sulfonamida (31.2 mg, 0.0587 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (intermediario P15) (10 mg, 0.0534 mmol), carbonato de cesio (52 mg, 0.16 mmol), Xantphos (4.6 mg, 0.00801 mmol) y tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (2.4 mg , 0.00267) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.356 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentar a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-

quinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)furan-2-sulfonamida como un sólido blanco (15.3 mg, 48%). MS (apci, *m/z*) = 593.1 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)furan-2-sulfonamida. *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)furan-2-sulfonamida (15.3 mg, 0.0258 mmol) se disolvió en DCM (0.65 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.215 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH con NH_4OH al 1% para obtener *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)furan-2-sulfonamida como un sólido blanco (8.4 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.55 (q, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.07 (dd, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.51 (br-s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 463.0 (M+H).

Ejemplo 21



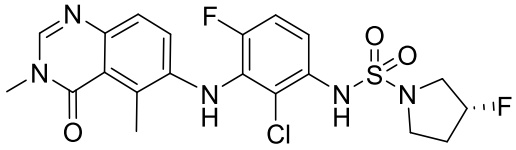
N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-pirrolidina-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-4-fluorofenil)-*N*-((2-trimetilsililo)etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-*N*-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida (52 mg, 0.097 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (16.6 mg, 0.088 mmol), carbonato de cesio (86 mg, 0.263 mmol), Xantphos (7.61 mg, 0.0132 mmol) y tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (4.0 mg , 0.00439) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.585 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentar a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-4-fluorofenil)-*N*-((2-trimetilsilil)-etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida como un sólido blanco (36 mg, 69%). MS (apci, *m/z*) = 596.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-

il)amino)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-4-fluorofenil)-*N*-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidina-1-sulfonamida (36 mg, 0.0604 mmol) se disolvió en DCM (1.5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.500 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-sulfonamida como un sólido blanco (4.2 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.58 (br-s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 4H); MS (apci, *m/z*) = 466.1 (M+H).

Ejemplo 22



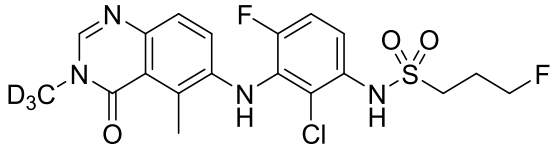
(R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de (R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidin-1-sulfonamida. Una solución de (R)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) pirrolidina-1-sulfonamida (25 mg, 0.045 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-one (Intermediario P15) (8.6 mg, 0.045 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (2.1 mg, 0.0023 mmol), Xantphos (3.9 mg, 0.0068 mmol) y carbonato de cesio (44 mg, 0.14 mmol) en tolueno (301 µL) se rociaron con argón durante 10 minutos y luego se sellaron en un vial y se calentaron a 90°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró a través de Celite® y se concentró para dar (R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirrolidin-1-sulfonamida (25 mg, 90%) que se usó en el siguiente paso sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 614.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de (R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida. (R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-(2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)

pirrolidin-1-sulfonamida (25 mg, 0.041 mmol) se agitó en 0.2 ml de ácido trifluoroacético y 0.2 ml de DCM durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 0.2 ml de THF y luego se trató con 0.2 ml de $NaHCO_3$ saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x) y luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Las capas orgánicas se purificaron por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar (R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida (13 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (br-s, 1H), 5.57 (br-s, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H); MS (apci, *m/z*) = 484.1 [M+H].

Ejemplo 23

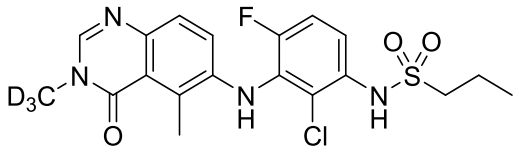


N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-fenil) -3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida. *N*-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)) propano-1-sulfonamida (533 mg, 1.283 mmol), 6-bromo-5-metil-3-(metil-d3)quinazolin-4 (3H)-ona (298.8 mg, 1.167 mmol), carbonato de cesio (1140 mg, 3.5 mmol), Xantphos (101 mg, 0.175 mmol) y tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (53.4 mg, 0.0583) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (5.83 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentarlo a 100ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil))propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (670 mg, 97%). MS (apci, m/z) = 590.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino) fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoro-*N*-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil))propano-1-sulfonamida (670 mg, 1.135 mmol) se disolvió en DCM (28 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (9.5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoro-propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (319 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.65 (br-s, 1H), 5.60 (br-s, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.27 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 460.1 (M+H).

Ejemplo 24



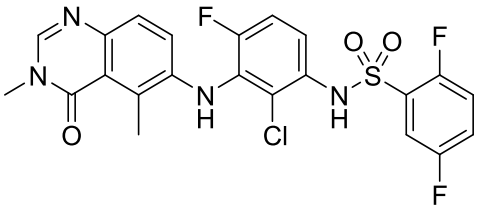
N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino) fenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-N-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida. *N*-(3-amino-2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(metoxibencil)propano-1-sulfonamida (116 mg, 0.301 mmol), 6-bromo-5-metil-3-(metil-d3)quinazolina-4(3H)-ona (70 mg, 0.273 mmol), carbonato de cesio (267 mg, 0.820 mmol), Xantphos (23.7 mg, 0.0410 mmol) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (12.5 mg, 0.0137) se combinó en un vial, luego se desgasificó a presión reducida y se rellenó con gas argón. Se añadió tolueno (1.37 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de que el vial se sellara y se calentara a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc para proporcionar *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-

dihidrquinazolin-6-il)amino)fenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (144 mg, 94%). MS (apci, *m/z*) = 562.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-propano-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida (144 mg, 0.256 mmol) se disolvió en DCM (6.4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2.1 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH con un 1% de NH_4OH) para obtener *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-propano-1-sulfonamida como un sólido amarillo (66 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.62 (br-s, 1H), 5.60 (br-s, 1H), 3.10 (dd, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 442.1 (M+H).

Ejemplo 25



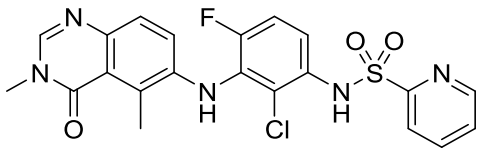
N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluorobenzenosulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida. *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida (63 mg, 0.109 mmol), 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) (18.8 mg, 0.0994 mmol), carbonato de cesio (97 mg, 0.298 mmol), Xantphos (8.6 mg, 0.0149 mmol), y tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (4.6 mg, 0.00497) se combinaron en un vial, luego se desgasificaron a presión reducida y se rellenaron con gas argón. Se añadió tolueno (0.662 ml) y la solución se roció con argón durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentarlo a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se purificó por cromatografía

sobre gel de sílice (DCM/EtOAc) para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) bencenosulfonamida como un sólido blanco (15.1 mg, 24%). MS (apci, *m/z*) = 639.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida. *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) bencenosulfonamida (15.1 mg, 0.0236 mmol) se disolvió en DCM (0.47 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0.197 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH con NH_4OH al 1% para proporcionar *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida como un sólido blanquecino. (2.4 mg, 5.0%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.63 (br-s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 509.1 (M+H).

Ejemplo 26

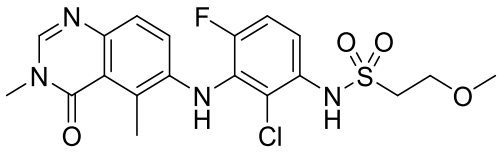


N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-piridin-2-sulfonamida

A una solución de 6-((amino-2-cloro-6-fluorofenil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (18 mg, 0.054 mmol) y trietilamina (0.030 mL, 0.216 mmol) se añadió DCM (0.540 ml) cloruro de piridina-2-sulfonilo (20.2 mg, 0.114 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)piridin-2-sulfonamida como un sólido blanco (2.75 mg, 11%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, 1H), 8.11

(s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 474.1 (M+H).

Ejemplo 27

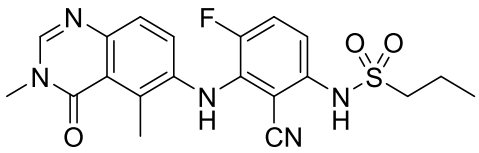


N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxietano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxi-*N*-((2-metoxietil)sulfonil)etano-1-sulfonamida. A una solución de 6-((3-amino-2-cloro-6-fluorofenil)amino)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (15.3 mg, 0.046 mmol) y trietilamina (0.026 mL, 0.184 mmol) en DCM (0.115 ml) a 0ºC se añadió cloruro de 2-metoxietilsulfonilo (0.011 ml, 0.0966 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, luego se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH con NH_4OH al 1% para obtener *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxi-*N*-((2-metoxietil)sulfonil)etano-1-sulfonamida (18 mg, 68%). MS (apci, *m/z*) = 577.1 (M+H).

Paso 2: Preparación de *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxietano-1-sulfonamida. *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxi-N-((2-metoxietil)sulfonil)etano-1-sulfonamida (18 mg, 0.033 mmol) se disolvió en MeCN (0.165 mL) y se trató con una solución acuosa de Na_2CO_3 2.0 M (0.132 mL, 0.263 mmol) luego se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se trató con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH con NH_4OH al 1%) para obtener *N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxietano-1-sulfonamida como un sólido blanco (1.9 mg, 13%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.96 (br-s, 1H), 5.60 (br-s, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); MS (apci, *m/z*) = 455.1 (M+H).

Ejemplo 28



N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil) propano-1-sulfonamida

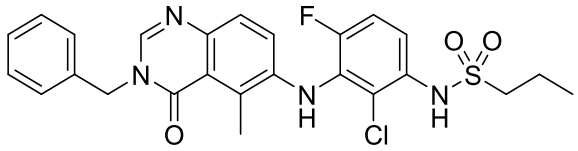
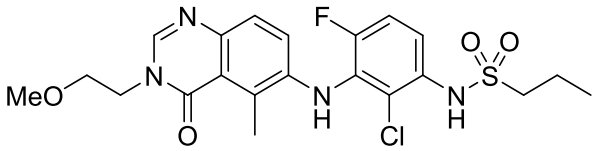
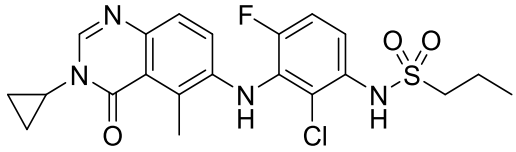
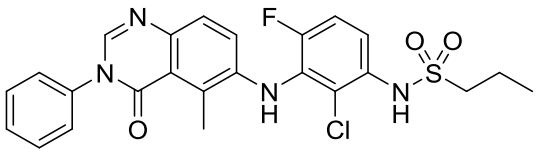
Paso 1: Preparación de *N*-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(3-amino-2-ciano-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (16 mg, 0.041 mmol), 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (10 mg, 0.041 mmol), tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (1.9 mg, 0.0021 mmol), Xantphos (3.6 mg, 0.0062 mmol) y carbonato de cesio (40 mg, 0.12 mmol) en tolueno (275 µL) se rociaron con argón durante 10 minutos y luego se sellaron y calentaron en un vial a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron. El residuo se llevó adelante como el *N*-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 560.2 [M+H].

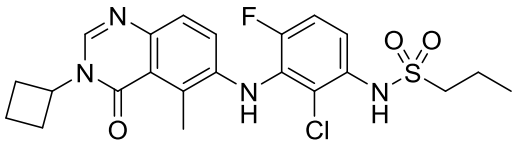
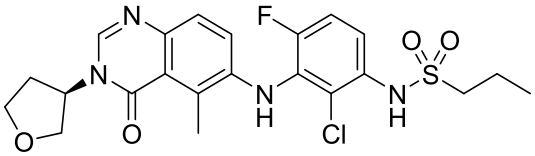
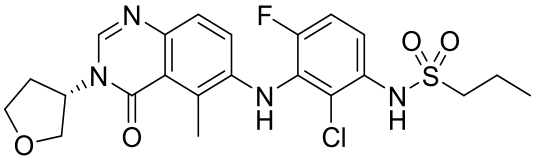
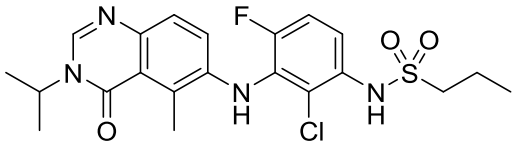
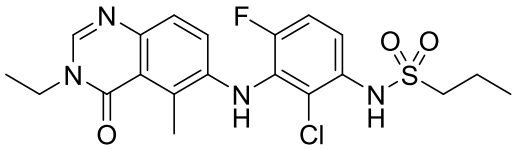
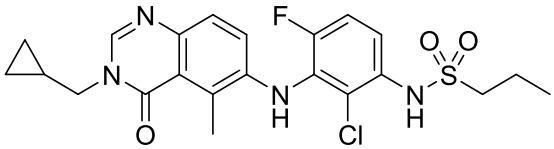
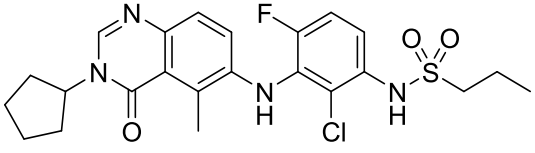
Paso 2: Preparación de *N*-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. Una solución de *N*-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida se agitó en 0.5 ml de DCM y 0.2 ml de ácido trifluoroacético durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%) y luego el producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado seguido de salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentrado para dar *N*-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (6.4 mg, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.58 (br-s, 1H), 5.94 (br-s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); MS (apci, *m/z*) = 430.2 [M+H].

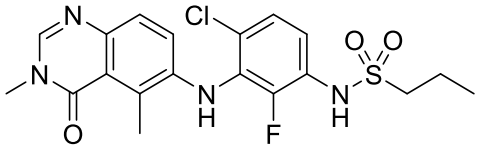
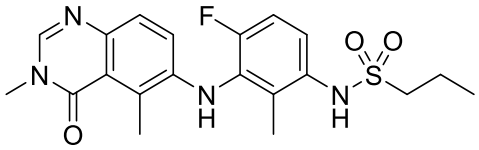
Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon usando un método similar al descrito para la síntesis de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-

difluorofenil)propano-1-sulfonamida (ejemplo 1) empleando las siguientes modificaciones: en el paso 1, reemplazando 6-bromo-3,5dimetilquinazolin-4(3H)-ona y/o *N*-(3-amino-2,4-difluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida con 6-bromo-quinazolin-4(3H)-ona apropiada sustituida con 3.5 y anilina protegida con SEM o PMB; y en el paso 2, reemplazando *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-difluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)propano-1-sulfonamida con SEM apropiado o producto de acoplamiento protegido con PMB del paso 1. Los compuestos de la tabla 1 que son sales de TFA se aislaron tras la purificación del material bruto por cromatografía C18 de fase inversa, eluyendo con H_2O/acetonitrilo con TFA al 0.1%, seguido de la concentración de las fracciones que contenían el deseado producto.

Tabla 1

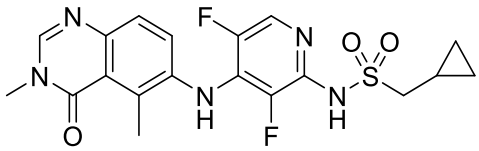
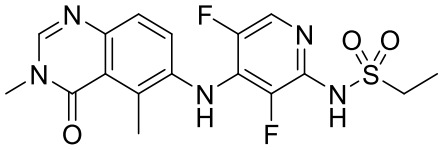
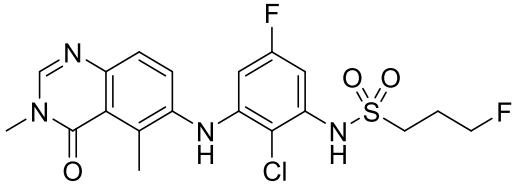
Ej. #	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
29		*N*-(3-((3-bencil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida	515.1 (M+H)
30		*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((3-(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida	483.1 (M+H)
31	 •TFA	*N*-(2-cloro-3-((3-ciclopropil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	465.1 (M+H)
32	 •TFA	*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	501.2 (M+H)

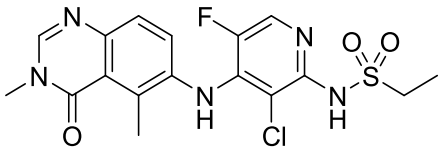
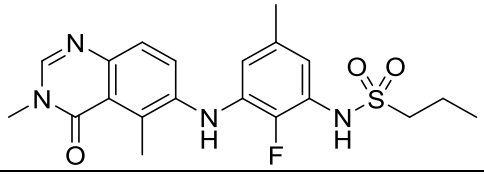
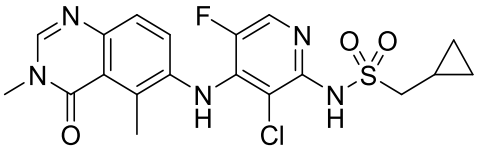
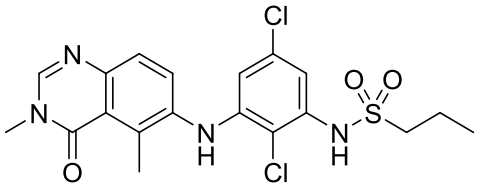
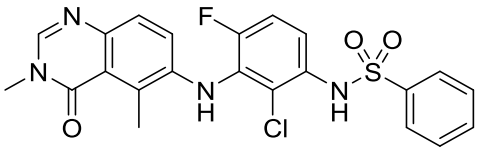
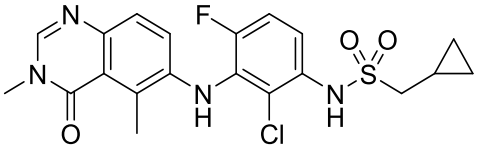
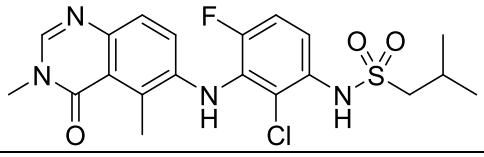
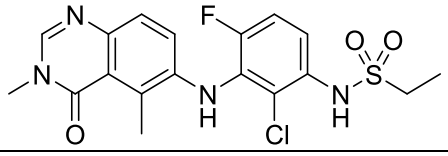
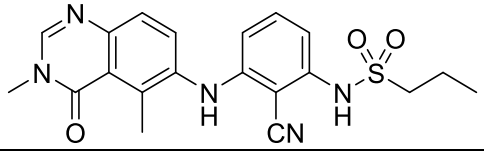
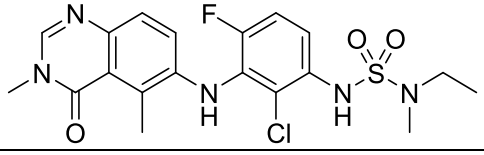
33	 •TFA	*N*-(2-cloro-3-((3-ciclobutil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	479.1 (M+H)
34	 •TFA	(R)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	495.1 (M+H)
35	 •TFA	(S)-*N*-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	495.1 (M+H)
36	 •TFA	N-(2-cloro-4-fluoro-3-((3-isopropil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	467.1 (M+H)
37	 •TFA	*N*-(2-cloro-3-((3-etil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	453.1 (M+H)
38		N-(2-cloro-3-((3-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida	479.1 (M+H)
39	 •TFA	N-(2-cloro-3-((3-ciclopentil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida trifluoroacetato	493.1 (M+H)

40		*N*-(4-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida	439.1 (M+H)
41		*N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida	419.1 (M+H)

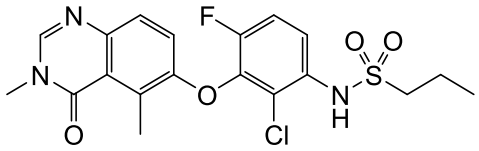
Los compuestos en la tabla 2 se prepararon usando un método similar al descrito para la síntesis de *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (ejemplo 11) empleando las siguientes modificaciones: en el paso 1, reemplazando *N*-(3-bromo-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida y/o 6-amino-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (Intermediario P15) con 6-amino-quinazolin-4(3H)-ona y SEM o Haluro de arilo o heteroarilo protegido con PMB; y en el paso 2, reemplazando *N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)-*N*-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (ejemplo 11, paso 1) con un producto de acoplamiento SEM o PMB protegido apropiado.

Tabla 2

Ej. #	Estructura	Nombre	MS (apci) m/z
42		1-ciclopropil-*N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)metanosulfonamida	436.1 (M+H)
43		*N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)etanosulfonamida	410.1 (M+H)
44		*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida	457.1 (M+H)

45		*N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)etanosulfonamida	426.1 (M+H)
46		*N*-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)propano-1-sulfonamida	419.1 (M+H)
47		*N*-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-1-ciclopropilmetanosulfonamida	452.1 (M+H)
48		*N*-(2,5-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazoli-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida	455.1 (M+H)
49		*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-bencenosulfonamida	473.1 (M+H)
50		*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-1-ciclopropilmetanosulfonamida	451.1 (M+H)
51		*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida	453.1 (M+H)
52		*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)etanosulfonamida	425.1 (M+H)
53		*N*-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida	412.1 (M+H)
54		*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-etil-*N*-metilamino-1-sulfonamida	454.1 (M+H)

Ejemplo 55



N- {2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-4-fluorofenil}propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2-cloro-6-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2-cloro-6-fluorofenol (100 mg, 0.62 mmol) en DMF (3.0 ml) se añadió Cs_2CO_3 (505 mg, 1.55 mmol) seguido de 3-fluoro-2-metilo- 6-nitrobenzoato de ter-butilo (136 mg, 0.68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexanos) para proporcionar 3-(3-amino-2-cloro-6-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo como sólido amarillo claro (140 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 5.57 (br-s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); MS (*m/z*) = 394.9 (M-H).

Paso 2: Preparación de 3-{2-cloro-6-fluoro-3-[N-(propano-1-sulfonil)propano-1-sulfonamido]-fenoxi}-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución agitada de 3-(3-amino-2-cloro-6-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (140.0 mg, 0.35 mmol) en diclorometano (6 ml) se agregó trietilamina (0.15 mL, 1.06 mmol) bajo nitrógeno. La solución se enfrió a 0ºC y se trató con cloruro de propano-1-sulfonilo (0.09 ml, 0.74 mmol) y se dejó agitar durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexanos) para proporcionar 3-{2-cloro-6-fluoro-3-[-N-(propano-1-sulfonil) propano-1-sulfonamido]-fenoxi}- 2- metil- 6- nitrobenzoato de ter-butilo como un sólido amarillo claro (160 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.77-3.76 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.58 (s,

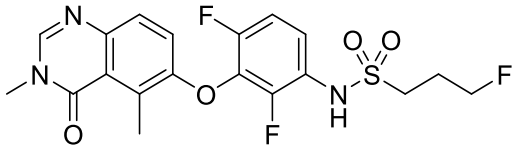
9H), 1.01 (t, 6H).

Paso 3: Preparación de 6-amino-3-{2-cloro-6-fluoro-3-[N-(propano-1-sulfonil) propano-1-sulfonamido]fenoxi}-2-metilbenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-{2-cloro-6-fluoro-3-[N-(propano-1-sulfonil)propano-1-sulfonamido]-fenoxi}-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (160 mg, 0.23 mmol) en una mezcla de metanol (3 ml) y agua (0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (70 mg, 1.3 mmol), seguido de polvo de Fe (147 mg, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (2 x 30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-10% en hexanos) para proporcionar 6-amino-3-{2-cloro-6-fluoro-3-[N-(propano-1- sulfonil)propano- 1- sulfonamido]fenoxi}- 2- metilbenzoato de ter-butilo como un sólido amarillo claro (80 mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69-7.66 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.16 (br-s, 2H), 3.78-3.63 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.01 (t, 6H).

Paso 4: Preparación de N-{2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi]-4-fluorofenil}propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-amino-3- {2-cloro-6-fluoro-3-[N-(propano-1-sulfonil)propano-1-sulfonamido]fenoxi}-2-metilbenzoato de ter-butilo (55 mg, 0.12 mmol) en N-metilformamida (1.5 ml) se añadió ácido fórmico (0.004 ml, 0.11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexanos) seguido de trituración con éter dietílico para proporcionar N-{2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-

3,4- dihidroquinazolin- 6- il)oxi]- 4- fluorofenil}propano- 1- sulfonamida como un sólido blanquecino (25 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (br-s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 0.97 (t, 3H). MS (*m/z*) = 440.1 [M+H].

Ejemplo 56



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2,6-difluorofenol (70 mg, 0.482 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.4 mL) se le añadió carbonato de cesio (393 mg, 1.21 mmol) y 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (135 mg, 0.531 mmol) y la reacción se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-95% EtOAc/hexano) para dar 3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (134 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

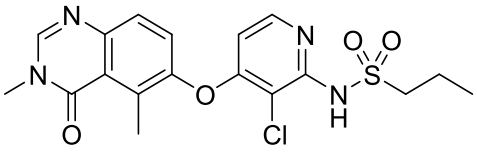
Paso 2: Preparación de 3-(2,6-difluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil) propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (134 mg, 0.352 mmol) en diclorometano (3.5 mL) a 0°C se le añadió trietilamina (147 µL, 1.06 mmol) y cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (92.2 µL, 0.775 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-95% EtOAc/hexanos) para dar 3-(2,6-difluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonilo)propil) sulfonamido)fenoxi) -2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (208 mg, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.64 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 1.65 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 6-amino-3-(2,6-difluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil) sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato. Una solución de 3-(2,6-difluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (170 mg, 0.270 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (28.8 mg, 0.0270 mmol) en

metanol (2.7 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 8 horas. La solución se filtró a través de Celite® y se concentró para dar 6-amino-3-(2,6-difluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (122 mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (m 1H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 1.61 (s, 9H); MS (apci, *m/z*) = 599.2 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de 6-amino-3-(2,6-difluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (34 mg, 0.057 mmol) en N-metilformamida (568 µL) y ácido fórmico (2.9 µL, 0.062 mmol) se calentó a 180°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía de fase inversa (5-95% MeCN/agua, 0.1% TFA). El producto se repartió luego entre DCM y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (7 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.78 (br-s, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.22 (m, 2H); MS (apci, *m/z*) = 442.2 (M+H).

Ejemplo 57



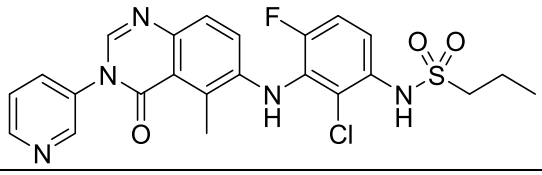
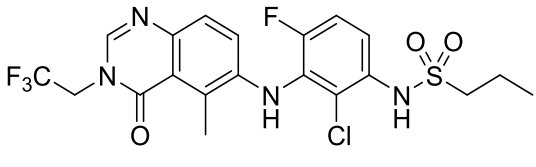
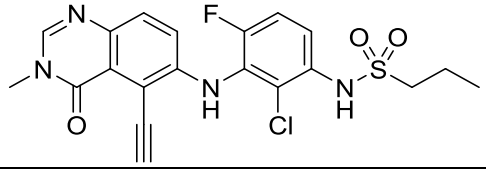
N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 6-((2,3-dicloropiridin-4-il)oxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. A un vial se le añadió 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.050 g, 0.26 mmol), 2,3-dicloro-4-yodopiridina (0.086 g, 0.32 mmol) y DMF (1.3 mL). La solución resultante se trató con carbonato de cesio (0.13 g, 0.39 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100ºC y se agitó durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (3 ml). El sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua adicional y se secó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (50-100% EtOAc/DCM) para proporcionar 6-((2,3-dicloropiridin-4-il)oxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona como un sólido blanco (0.061 g, 69%). MS (apci, *m/z*) =

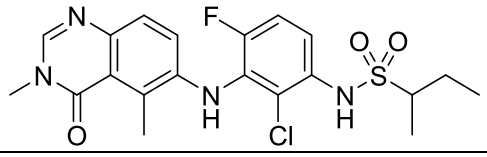
336.0, 338.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida. A un vial se le añadió 6-((2,3-dicloropiridin-4-il)oxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.060 g, 0.18 mmol), propano-1-sulfonamida (0.033 g, 0.27 mmol), tris (dibencilideneacetona) dipaladio (0) (0.016 g, 0.018 mmol), Xantphos (0.026 g, 0.045 mmol) y carbonato de cesio (0.17 g, 0.54 mmol). Se añadió dioxano (1.8 ml) y la mezcla se purgó con argón burbujeante durante 10 minutos. El vial se selló y la mezcla se calentó a 90°C durante 14 horas y luego a 110°C durante otras 8 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con 5% de IPA/$CHCl_3$ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó luego mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-4% MeOH / DCM) para proporcionar N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida como un sólido blanquecino (0.054 g, 68%). MS (apci, *m/z*) = 423.1, 425.1 (M+H).

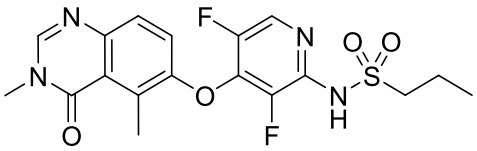
Los siguientes se prepararon utilizando un método similar al descrito para la síntesis de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino-2,4-difluorofenilo) propano-1-sulfonamida (ejemplo 1).

Ej#	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
58		N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida	502.1, 504.1 (M+H)
59		N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida	507.1, 509.1 (M+H)
60		N-(2-cloro-3-((5-etinil-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida	449.1, 451.1 (M+H)

El siguiente compuesto se preparó usando un método similar al descrito para la síntesis de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil) propano-1-sulfonamida (Ejemplo 11).

Ej#	Estructura	Nombre químico	MS (apci) m/z
61		N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)butano-2-sulfonamida	453.1, 455.1 (M+H)

Ejemplo 62



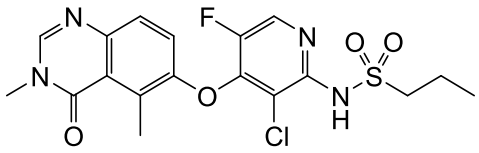
N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.040 g, 0.21 mmol) y N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.12 g, 0.25 mmol) en DMF (2.1 ml) se añadió carbonato de cesio (0.14 g, 0.42 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5 - 95% en agua (TFA al 0.1%). El producto bruto se disolvió en DCM/IPA (4:1), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.073 g, 63%). MS (apci, m/z) = 555.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida. Una solución de N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-

sulfonamida (0.073 g, 0.13 mmol) en TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5 - 95% en agua (TFA al 0.1%). El producto aislado se disolvió en DCM/IPA (4:1), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (15 mg, 27%). MS (apci, m/z) = 425.1 (M+H).

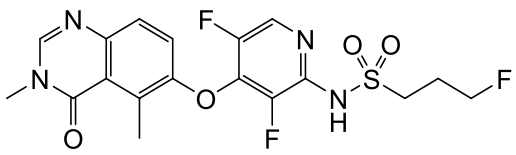
Ejemplo 63



N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-5-fluoropiridin-2-il) propano-1-sulfonamida

A una solución de 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.043 g, 0.23 mmol) y N-(3-cloro-5-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.14 g, 0.27 mmol) en DMF (2.3 ml) se añadió carbonato de cesio (0.15 g, 0.45 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5 - 95% en agua (TFA al 0.1%). El producto aislado se disolvió en DCM/IPA (4:1), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-5-fluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida (15 mg, 15%). MS (apci, m/z) = 441.1, 443.1 (M+H).

Ejemplo 64



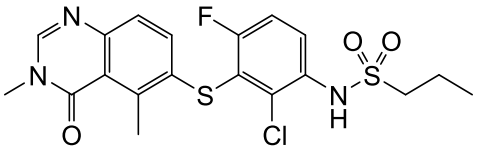
N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida. A una

solución de 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.050 g, 0.26 mmol), N-(3,5-difluoro-4-yodopiridin-2-il)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (0.15 g, 0.29 mmol) en DMF (2,6 ml) se añadió carbonato de cesio (0.17 g, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C por 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5 - 95% en agua (TFA al 0.1%). El producto aislado se disolvió en DCM/IPA (4:1), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-propano-1-sulfonamida (0.029 g, 19 %). MS (apci, m/z) = 573.2 (M+H).

Paso 2: Preparación de N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoro-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)propano-1-sulfonamida (0.029 g, 0.051 mmol) en TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo del 5 al 95% en agua, TFA al 0.1%). El producto aislado se disolvió en DCM/IPA (4:1), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (3 mg, 13%). MS (apci, m/z) = 443.1 (M+H).

Ejemplo 65



N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)tio)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)tio) propanoato de 2-etilhexilo. A una solución de 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (600.0 mg, 2.37 mmol), 3-mercaptopropanoato de 2-etilhexilo (1.06 mL, 4.74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.83 mL, 4.74 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió Xantphos (411.50 mg, 0.71 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (160.00 mg, 0.71 mmol). La mezcla de reacción se

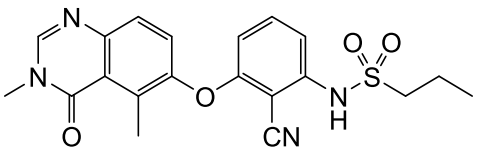
desgasificó con argón durante 10 minutos, se selló y luego se calentó a 140°C durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) para proporcionar 3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)tio)propanoato de 2-etilhexilo como un líquido amarillo (800 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.54–1.44 (m, 1H), 1.34–1.19 (m, 8H), 0.87–0.78 (m, 6H); MS (apci, m/z) = 390.8 (M+H).

Paso 2: Preparación de 6-mercapto-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. A una solución de 2-etilhexil-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)tio)propanoato (280.0 mg, 0.72 mmol) en THF (3 mL) a 0°C se le añadió etóxido de sodio (53.7 mg, 0.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el sólido se lavó con DCM. El sólido resultante se disolvió luego en agua y se añadió HCl 2 N para ajustar el pH a aproximadamente 7 con. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 6-mercapto-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona como un sólido amarillo claro (130 mg, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 207.0 (M+H).

Paso 3: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)tio)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-mercapto-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (54.00 mg, 0.26 mmol), N-(2-cloro-4-fluoro-3-yodofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (132.72 mg, 0.26 mmol) y fosfato tripotásico (111.14 mg, 0.52 mmol) en DMA (1.0 mL) se agregó DMEDA (0.01 mL, 0.11 mmol) y CuI (9.97 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 10 minutos, se selló y se calentó a 130°C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)tio)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido marrón claro (14 mg, 12%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68–7.57 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.79–1.65 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (apci, m/z) = 456.1 (M+H).

Ejemplo 66



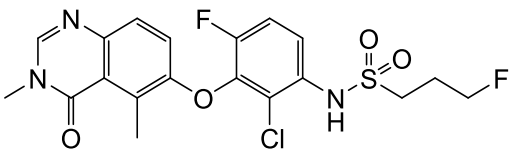
N-{2-Ciano-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]fenil}propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 2-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-6-fluorobenzonitrilo. A una solución fría (0°C) de 6-hidroxi-3,5-dimetil-3H-quinazolin-4-ona (233 mg, 1,22 mmol) en DMF (4 ml) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (49.0 mg, 1.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos. A esto se le añadió 2,6-difluoro-benzonitrilo (170.41 mg, 1.22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50%/hexano para proporcionar 2-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-6-fluorobenzonitrilo (151 mg, 39%) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.70–7.58 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de N-{2-ciano-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]fenil}propano-1-sulfonamida. A una solución de amida del ácido propano-1-sulfónico (120.2 mg, 0.98 mmol) en NMP (5 ml) en un tubo sellado se añadió NaH (60% en aceite mineral, 39.1 mg, 0.98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 40 minutos. A esto se le añadió 2-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-6-fluorobenzonitrilo (151.0 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130°C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución de NaOH 0.5 M. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml), y luego se acidificó a

aproximadamente pH 5 con HCl 6N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 20-95%/agua, NH_4CO_3 20 mM) para proporcionar N-{2-ciano-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi] fenil} propano-1-sulfonamida (100 mg, 49%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.64–7.54 (m, 2H), 7.54–7.44 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.80 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 413.3 (M+H).

Ejemplo 67



N- {2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-4-fluorofenil}-3-fluoropropano-1-sulfonamida

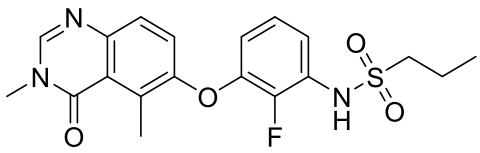
Paso 1: Preparación de ter-butil-3- {2-cloro-6-fluoro-3-[N-(3-fluoropropanosulfonil)-3-fluoropropanosulfonamido]fenoxi}2-metil-6-nitrobenzoato. A una solución de 3-(3-amino-2-cloro-6-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (500.0 mg, 1.26 mmol) en diclorometano (15 ml) se agregó trietilamina (0.53 mL, 3.78 mmol) bajo nitrógeno. La solución se enfrió a 0ºC y se trató con cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (505 mg, 3.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) para proporcionar ter-butil-3- {2-cloro-6-fluoro-3-[N-(3-fluoropropanosulfonil)-3-fluoropropano-sulfonamido]fenoxi}2-metil-6-nitrobenzoato como un sólido amarillo claro (600 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89–3.71 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.50–2.26 (m, 4H), 1.65 (s, 9H).

Paso 2: Preparación del ter-butil-6-amino-3- {2-cloro-6-fluoro-3-[N-(3-fluoropropano-sulfonil)3-fluoropropanosulfonamido]fenoxi} -2-metilbenzoato. A una

solución de ter-butil-3- {2-cloro-6-fluoro-3-[N-(3-fluoropropanosulfonil)3-fluoropropanosulfonamido]fenoxi}2-metil-6-nitrobenzoato (600 mg, 0.93 mmol) se añadió una mezcla de metanol (10 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente, cloruro de amonio (250 mg, 4.6 mmol) y polvo de hierro (520 mg, 9.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con DCM (2 x 30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-10% en hexano) para proporcionar ter-butil-6-amino-3-{2-cloro-6-fluoro-3-[N-(3-fluoropropanosulfonilo)3- fluoropropanosulfonamido]fenoxi}- 2- metil-benzoato como un sólido marrón pegajoso (300 mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82–9.70 (m, 1H), 7.79–7.70 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.46–7.34 (m, 1H), 6.51 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.67–4.56 (m, 2H), 4.55–4.44 (m, 2H), 3.96–3.75 (m, 2H), 3.29–3.20 (m, 1H), 2.38–2.23 (m, 4H), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.20–2.03 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de N-{2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi]-4-fluorofenil}-3-fluoropropano-1-sulfonamida A una solución de ter-butil-6-amino-3-{2-cloro-6-fluoro-3-[N-(3-fluoropropanosulfonil)3-fluoropropanosulfonamido]fenoxi}-2-metilbenzoato (250 mg, 0.82 mmol) en N-metilformamida (4 ml) se añadió ácido fórmico (0.031 ml, 0.82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) seguido de trituración con éter dietílico para proporcionar N-{2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin- 6- il)oxi]- 4- fluoro-fenil}-3- fluoropropano- 1- sulfonamida como un sólido blanquecino (70 mg, 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.54–7.40 (m, 3H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.22–2.04 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 458.1 (M+H).

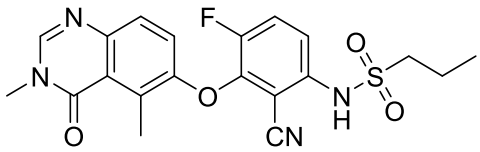
Ejemplo 68



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida

Una solución de N-(3-bromo-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (1.2 g, 4.05 mmol), 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (1.2 g, 6.07 mmol), K_3PO_4 (2.58 g, 12.15 mmol), ácido picolínico (498 mg, 4.05 mmol) y CuI (772 mg, 4.05 mmol) en DMSO (12 ml) se desgasificaron durante 15 minutos mediante purga con argón. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 150ºC durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 30-95%/agua, NH_4HCO_3 20 mM) para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)oxi)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (66 mg, 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.18–3.09 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.81–1.69 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 406.3 (M+H).

Ejemplo 69



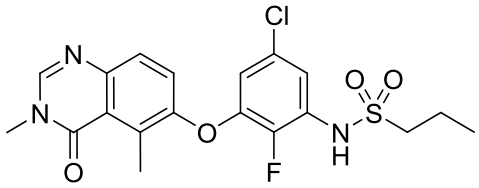
N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4-fluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 2-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,6-difluorobenzonitrilo. A una solución agitada de 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (250 mg, 1.31 mmol) en DMF (5.0 mL) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (62 mg,

1.579 mmol)) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió 2,3,6-trifluorobenzonitrilo (206.69 mg, 1.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 5ºC y la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml), se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30% en hexano) para proporcionar 2-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,6-difluorobenzonitrilo como un sólido blanquecino (300 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.95–7.83 (m, 1H), 7.54–7.43 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

Paso 2: Preparación de N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución agitada de propano-1-sulfonamida (210 mg, 1.71 mmol) en DMF (5.0 ml) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (92 mg, 2.28 mmol)) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 2-(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,6-difluorobenzonitrilo (350 mg, 1.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente 100°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 5ºC y la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml), se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-95%/agua, NH_4HCO_3 20 mM) para proporcionar N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (70 mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81–7.75 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.80 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 431.3 (M+H).

Ejemplo 70



N-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-5-cloro-2-fluorofenol (61 mg, 0.38 mmol) en N,N-dimetilformamida (1888 µL) se le añadió carbonato de cesio (308 mg, 0.94 mmol) y 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (106 mg, 0.42 mmol) y la reacción se calentó a 100ºC bajo nitrógeno durante 90 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-95% EtOAc/hexano) y luego por cromatografía de fase inversa (5-95% MeCN/agua, 0.1% TFA). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar 3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (90 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

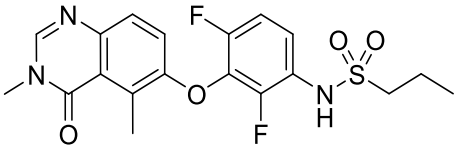
Paso 2: Preparación de 6-amino-3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-2-metil-benzoato de ter-butilo. Una solución de 3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (47 mg, 0.12 mmol), polvo de zinc (77 mg, 1.2 mmol) y NH_4Cl (127 mg, 2.4 mmol) se agitó en metanol (592 µL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se filtró a través de Celite, el Celite se enjuagó con MeOH y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (5-95% MeCN/agua, 0.1% TFA). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar 6-amino-3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (20 mg, 46%). MS (apci, m/z) = 367.1 (M+H).

Paso 3: Preparación de 6-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 6-amino-3-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (20 mg, 0.055 mmol) en N-metilformamida (545 µL, 0.055 mmol) y ácido fórmico

(2.8 µl, 0.060 mmol) se calentó a 180°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (5-95% EtOAc/DCM) para dar 6-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (7.2 mg, 40%). MS (apci, m/z) = 334.0, 336.0 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-(3-amino-5-cloro-2-fluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (7.2 mg, 0.02157 mmol) en diclorometano (215.7 µL) a 0°C fue se añadió trietilamina (9.021 µl, 0.06472 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (5.342 µl, 0.04746 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (107.9 µl) y se calentó a 60ºC con Na_2CO_3 2 M (107.9 µl, 0.02157 mmol) durante 1 hora. La solución se llevó a un pH de aproximadamente 5 con ácido cítrico al 10%, se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (5-95% de MeCN/agua, 0.1% de TFA). El producto aislado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron para dar N-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (4.5 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).

Ejemplo 71



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2,6-difluorofenol (271 mg, 1.87 mmol) en N,N-dimetilformamida (9338 µL) se le añadió carbonato de cesio (1521 mg, 4.67 mmol) y 3-

fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (524 mg, 2.05 mmol) y la reacción se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 90 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-50%/hexano) para dar 3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (681 mg, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

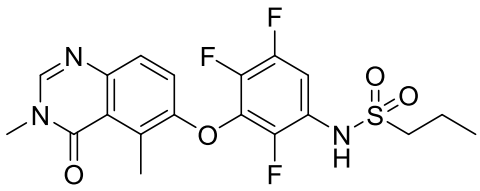
Paso 2: Preparación de 6-amino-3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo. Una solución de 3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (681 mg, 1.79 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (191 mg, 0.179 mmol) en metanol (11936 µL, 1.79 mmol) se purgó con argón durante 10 minutos y luego se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 90 minutos. El paladio se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar 6-amino-3-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (529 mg, 84%). MS (apci, m/z) = 351.1 (M+H).

Paso 3: Preparación de 6-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 6-amino-3-(3-amino-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (150 mg, 0.433 mmol) en N-metilformamida (4330 µL, 0.433 mmol) se calentó a 180°C durante 3 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se concentraron y se calentaron a 90°C en una solución de 3 ml de dioxano y 3 ml de NaOH 6 M durante 16 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a un pH de aproximadamente 5 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (5-95% EtOAc/DCM) para dar 6-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (79 mg, 58%). MS (apci, m/z) = 318.1 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-(3-amino-2,6-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (76 mg, 0.2395 mmol) en diclorometano (2395 µL) se le añadió trietilamina (100.2 µL, 0.7186 mmol) y cloruro de propano-1-sulfonilo (59.31 µL, 0.5270 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se

concentraron. El residuo se disolvió en 1 ml de MeCN y 1 ml de Na_2CO_3 2 M y se calentó a 80°C durante 30 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a un pH de aproximadamente 5 con ácido cítrico al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (5-95% EtOAc/DCM) para dar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (55 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.48 (br-s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.05 (t, 3H). MS (apci, *m/z*) = 424.1 (M+H).

Ejemplo 72



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4,5-trifluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2,5,6-trifluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2,5,6-trifluorofenol (1.0 g, 6.1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (2.54 g, 18.4 mmol) y una solución de 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (1.87 g, 7.36 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(3-amino-2,5,6-trifluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo como un sólido marrón (1.0 g, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.80–6.68 (m, 1H), 5.66 (s-br, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

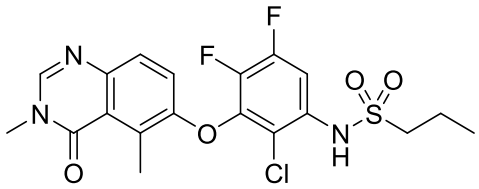
Paso 2: Preparación de (2-metil-6-nitro-3-(2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil) propil-sulfonamido)fenoxi)benzoato de ter-butilo. A una solución de 3-(3-amino-2,5,6-trifluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (1.0 g, 2.5 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió trietilamina (1.0 ml, 7.5 mmol) y cloruro de propanosulfonilo (0.75 ml, 6.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x

30 ml). Las capas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano) para proporcionar (2-metil-6-nitro-3-(2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)fenoxi)benzoato de ter-butilo como un semisólido marrón (1.0 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15–8.04 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 3.6, 9.7 Hz, 1H), 3.78–3.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.92–1.67 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.05–0.95 (m, 6H).

Paso 3: Preparación de 6-amino-2-metil-3-(2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil) propil-sulfonamido)fenoxi)benzoato de ter-butilo. A una solución de 2-metil-6-nitro-3-(2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)fenoxi)benzoato de ter-butilo (1.0 g, 1.63 mmol) en metanol (50 ml) se añadió Pd al 10% sobre carbono (soporte húmedo al 50%) (500 mg, carga al 50%) y la mezcla se roció con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se colocó bajo un globo H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% EtOAc/hexano) para proporcionar 6-amino-2-metil-3-(2,3,6-trifluoro-5-(N- (propil-sulfonil)propilsulfonamido)fenoxi)benzoato de ter-butilo como un líquido marrón pegajoso (300 mg, 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94–7.83 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.27 (s-br, 2H), 3.75–3.55 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.90–1.70 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H); MS (*m/z*) = 581.2 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-amino-2-metil-3-(2,3,6-trifluoro-5-(N-(propilsulfonil)propilsulfonamido)fenoxi)benzoato de ter-butilo (400 mg, 0.086 mmol) en N-metilformamida (2 ml) se añadió ácido fórmico (0.5 ml). El tubo de reacción se enjuagó con argón durante 10 minutos, luego se selló y la mezcla de reacción se agitó a 180ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (30-100% de ACN/agua con bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6 -il)oxi)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanquecino (99 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s-br, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50–7.36 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.19–3.11 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.70 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.99–0.89 (m, 3H); MS (*m/z*) = 442.4 (M+H).

Ejemplo 73



N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4,5-difluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitro-benzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenol (550 mg, 3.07 mmol) en DMF (10.0 mL) se le añadió K_2CO_3 (848.00 mg, 6.15 mmol) seguido de 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (783 mg, 3.07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (450 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 7.4, 12.9 Hz, 1H), 5.88 (s-br, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.58 (s, 9H); MS (*m/z*) = 412.5 (M-H).

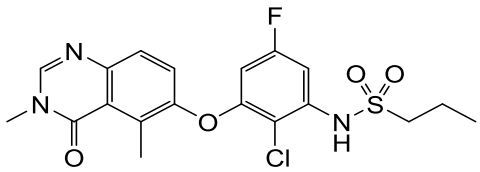
Paso 2: Preparación de ter-butil-3-(2-cloro-5,6-difluoro-3-propilsulfonamido)fenoxi) -2-metil-6-nitrobenzoato. A una solución de 3-(3-amino-2-cloro-5,6-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (500 mg, 1.21 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió trietilamina (2.40 ml, 18.12 mmol) seguido de cloruro de propano-1-sulfonilo (0.80 ml, 8.45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar ter-butil-3-(2-cloro-5,6-difluoro-3-propilsulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato como un sólido amarillo claro (600 mg, 95%). MS (m/z) = 518.7 [M-H].

Paso 3: Preparación de ter-butil-6-amino-3-(2-cloro-5,6-difluoro-3- (propil-sulfonamido)fenoxi)-2-(metil)benzoato. A una solución de ter-butil-3-(2-cloro-5,6-difluoro-3-

propilsulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato (300 mg, 0.57 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadieron cloruro de amonio (153.00 mg, 2.89 mmol), seguido de polvo de Fe (224.00 mg, 8.67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, la Celite se lavó con DCM (2 x 50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc/hexano) para proporcionar ter-butil-6-amino-3-(2-cloro-5,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)fenoxi)-2-(metil)benzoato como un sólido blanco (200 mg, 72%). MS (m/z) = 488.9 [M-H].

Paso 4: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de ter-butil-6-amino-3-(2-cloro-5,6-difluoro-3-(propilsulfonamido)fenoxi)-2-(metil)benzoato (300 mg, 0.61 mmol) en N-metilformamida (3.0 ml) se añadió ácido fórmico (cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se calentó a 180ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EtOAc/hexano) seguido de trituración con éter dietílico para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4,5-difluoro-fenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanquecino (70 mg, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s-br, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.5, 11.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22–3.17 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 458.4, 460.3 [M+H].

Ejemplo 74



N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-5-fluorofenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 6-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4 (3H)-ona. A una solución agitada de 6-hidroxi-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (1.0 g, 5.25

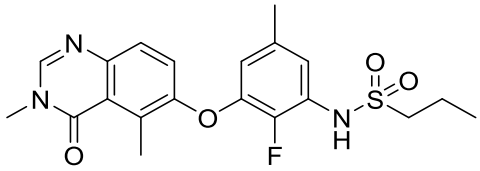
mmol), 3-bromo-2-cloro-5-fluoroanilina (1.77 g, 7.88 mmol) y trifosfato de potasio (3.3 g, 15.77 mmol) en DMSO (10 ml) en un tubo de sellado se añadió ácido picolínico (65 mg, 0.52 mmol) y CuI (301 mg, 1.57 mmol). La mezcla de reacción se roció con argón durante 10 minutos, se selló y se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice amina (50% EtOAc/hexano) para proporcionar 6-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (170 mg, 10%) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 2.9, 10.9 Hz, 1H), 5.91 (s-br, 2H), 5.67 (dd, *J* = 2.8, 9.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); MS (*m/z*) = 334.1 (M+H).

Paso 2: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-5-fluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución 6-(3-amino-2-cloro-5-fluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (170 mg, 0,51 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió trietilamina (0.3 ml, 2.24 mmol) seguido de cloruro de propano-1-sulfonilo (0.21 ml, 1.87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice amina (50% EtOAc/hexano) para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)oxi)-5-fluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (116 mg, 42%) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 2.9, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.9, 9.5 Hz, 1H), 3.87–3.75 (m, 2H), 3.74–3.62 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.94–1.74 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H); MS (*m/z*) = 546.2 (M+H).

Paso 3: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida. A una solución agitada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-5-fluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (7) (116 mg, 0.212 mmol) se añadió en una mezcla de acetonitrilo (12 ml) y agua (4 ml) bicarbonato de sodio (139 mg, 1.66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó

a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (20-100% de ACN/agua con bicarbonato de amonio 10 mM) para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida (14 mg, 15%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s-br, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 2.9, 10.2 Hz, 1H), 6.49–6.41 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.76 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 440.3, 442.3 (M+H).

Ejemplo 75



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil) propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2-fluoro-5-metilfenol (1.2 g, crudo) en DMF (7 ml) se le añadió K_2CO_3 (4.69 g, 34 mmol) seguido de una solución de 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (2.6 g, 10.21 mmol) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo como un semi-sólido marrón (1.5 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.37(s-br, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 6-amino-3-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (1.5 g, 4.29 mmol) en metanol-agua (1:1; 60 ml) se añadió cloruro de amonio a temperatura ambiente (1.13 g, 21.49 mmol) y polvo de Fe (2.39 g, 42.98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 2 horas. La mezcla de

reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, la Celite se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El residuo se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano) para proporcionar 6-amino-3-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo como un sólido blanco (800 mg, 54%). NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.69-6.83 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.60 (*J* = 8 Hz, 1H), 5.35 (s-br, 1H), 5.13 (s-br, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.54 (s, 9H); MS (m/z) = 347.3 (M+H).

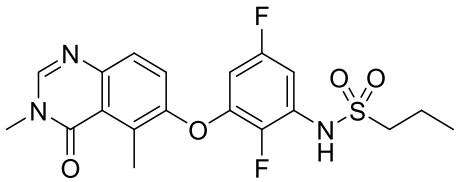
Paso 3: Preparación de 6-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 6-amino-3-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (800 mg, 2.31 mmol) en N-metilformamida (2 ml) se agitó a 180°C en un tubo sellado bajo argón durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona en bruto (500 mg) en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) = 314.2 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-(3-amino-2-fluoro-5-metilfenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (500 mg, crudo) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadió trietilamina (0.67 ml, 4.79 mmol) y cloruro de 1-propanosulfonilo (0.47 ml, 3.99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida cruda (900 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (m/z) = 526.2 (M+H).

Paso 5: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (900 mg, bruto) se añadió en una mezcla 1:1 de acetonitrilo/agua (40 ml) de carbonato de sodio (1.26 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 2 horas. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (30-95% de ACN/agua con bicarbonato de amonio 20 mM) para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil) propano-1-sulfonamida como un sólido blanquecino (70 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s-br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H) 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (m/z) = 420.2 (M+H).

Ejemplo 76



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-amino-2,5-difluorofenol (0.100 g, 0.689 mmol) y 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (0.193 g, 0.758 mmol) en DMF (2.76 mL) carbonato de cesio (0.561 g, 1.72 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C donde se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-20% EtOAc/hexanos) para proporcionar 3-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo como un sólido amarillo (0.254 g, 96%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (ddd, *J* = 9.4, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 6.17 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 3.99 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de 6-amino-3-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (0.246 g, 0.647 mmol) en EtOAc (3.23 mL) y MeOH (3.23 mL) se le añadió paladio (0.0688 g, 0.0323 mmol, Pd/C, 10% en peso, tipo Degussa). El sistema se purgó con gas H_2 y luego se agitó bajo una atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 3 horas. La

mezcla se filtró a través de un filtro de nylon y el sólido se lavó con MeOH y EtOAc adicionales. El filtrado se concentró para proporcionar 6-amino-3-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (0.230 g, 99%) como un aceite amarillo espeso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.13 (ddd, *J* = 9.4, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 9.7, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

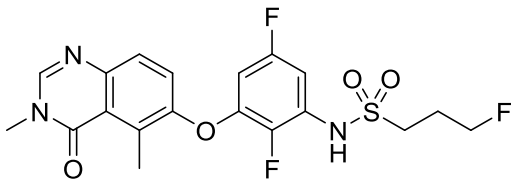
Paso 3: Preparación de 6-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una mezcla de 6-amino-3-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (0.227 g, 0.648 mmol) y metilformamida (1.89 mL, 32.4 mmol) se calentó a 150°C donde Se agitó durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (15 ml) que produjo una suspensión lechosa de color tostado. La mezcla se diluyó con 5 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-50% EtOAc/DCM) para proporcionar 6-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.138 g, 67%) como un sólido de color crema. MS (apci, *m/z*) = 318.1 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida. Se añadió a un vial 6-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.040 g, 0.1261 mmol) y CH_2Cl_2 (1.26 mL) y la suspensión se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (0.053 ml, 0.378 mmol) seguido de cloruro de 1-propanosulfonilo (0.031 ml, 0.277 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida cruda como una espuma de color beige, que se utilizó en el paso 5 sin purificación. MS (apci, *m/z*) = 530.1 (M+H).

Paso 5: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida. A un vial que contiene N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (0.067 g, 0.13 mmol) se añadió CH_3CN (0.63 ml) seguido de Na_2CO_3 2 M (0.63 ml, 1.3 mmol). La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 3 horas y luego se calentó a 50°C donde se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

con agua y el pH se ajustó a aproximadamente 5 con ácido cítrico sólido (0.24 g, 1.3 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-30% EtOAc/DCM) para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida (0.043 g, 78%) como un sólido blanco. MS (apci, *m/z*) = 424.1 (M+H).

Ejemplo 77



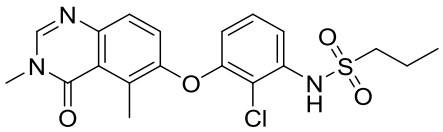
N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoro-N-((3-fluoropropilo)sulfonil)propano-1-sulfonamida. Se añadió a un vial 6-(3-amino-2,5-difluorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (0.040 g, 0.126 mmol) y CH_2Cl_2 (1.26 mL) y la suspensión se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (0.053 ml, 0.378 mmol) seguido de cloruro de 3-fluoropropano-1-sulfonilo (0.035 ml, 0.277 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoro-N-((3-fluoropropil) sulfonil)propano-1-sulfonamida cruda como una espuma de color beige, que se utilizó directamente en el paso 2. MS (apci, *m/z*) = 566.1 (M+H).

Paso 2: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. A un vial que contiene N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoro-N-3-fluoropropil)-sulfonil)propano-1-sulfonamida (0.071 g, 0.126 mmol) se agregó CH_3CN seguido por Na_2CO_3. La mezcla se calentó a 50ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y el pH se ajustó a aproximadamente 5 con ácido cítrico sólido (0.241 g, 1.26 mmol). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10-30% EtOAc/DCM)

para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (0.046 g, 82%) como un sólido blanquecino. MS (apci, *m/z*) = 442.1 (M+H).

Ejemplo 78



N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)propano-1-sulfonamida

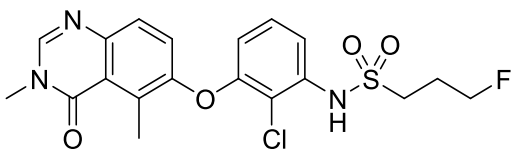
Paso 1: Preparación de 6-(3-amino-2-clorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona. Una solución de 6-bromo-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (300.0 mg, 1.18 mmol), 3-amino-2-clorofenol (339.1 mg, 2.37 mmol), fosfato tripotásico (1.0 g, 4.74 mmol), ácido picolínico (43.76 mg, 0.36 mmol) y CuI (112.6 mg, 0.59 mmol) en DMSO (6 ml) se rociaron con Ar durante cinco minutos. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 130ºC durante 48 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 60% en hexano) para proporcionar 6-(3-amino-2-clorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona como un sólido marrón claro (260 mg, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.58–6.54 (m, 1H), 5.92–5.88 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); MS (*m/z*) = 316.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)fenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida y N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de 6-(3-amino-2-clorofenoxi)-3,5-dimetilquinazolin-4(3H)-ona (200 mg, 0.64 mmol) en DCM (5.0 mL) se le añadió trietilamina (1.26 mL, 9.52 mmol) seguido de cloruro de propano-1-sulfonilo (0.42 ml, 4.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en

atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) para proporcionar una mezcla de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi) fenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida y N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il))oxi)fenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco pálido (200 mg). MS (*m/z*) = 528.2, 422.4 (M+H).

Paso 3: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)fenil)propano-1-sulfonamida. A una solución de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida y se añadió N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)propano-1-sulfonamida (240 mg) en MeOH hidróxido de sodio (36.43 mg, 0.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 80% en hexano) para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)oxi)fenil)propano-1-sulfonamida como un sólido blanco (70.0 mg, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.65–6.57 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.19–3.14 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.78 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); MS (*m/z*) = 422.4 (M+H).

Ejemplo 79



N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2-clorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución agitada de 3-amino-2-clorofenol (500 mg, 3.84 mmol) en DMF (10

ml) se le añadió carbonato de cesio (2.84 g, 8.74 mmol) y 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (934 mg, 3.84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar 3-(3-amino-2-clorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (800 mg, 60%) como amarillo líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.71–6.60 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

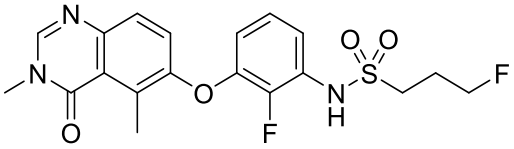
Paso 2: Preparación de 3-(2-cloro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil) sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución agitada de 3-(3-amino-2-clorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (300 mg, 0.794 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (0.330 ml, 2.38 mmol) y cloruro de 3-fluoropropano-sulfonilo (0.317 mg, 1.98 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en hexano para proporcionar 3-(2-cloro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (400 mg, 80%) como un líquido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.47–7.34 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.91–3.73 (m, 4H), 2.44–2.26 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 6-amino-3-(2-cloro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil) propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo. A una solución agitada de 3-(2-cloro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitro-benzoato de ter-butilo, 1.59 mmol) en una mezcla de metanol/agua (2:1) a temperatura ambiente se añadieron cloruro de amonio (426 mg, 7.97 mmol) y polvo de hierro (890 mg, 15.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, la Celite se lavó con DCM y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó

con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar terc-butil 6-amino-3-(2-cloro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonilo)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato (650 mg, 68%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.93–3.75 (m, 4H), 2.46–2.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.59 (s, 9H).

Paso 4: Preparación de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) oxi)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una mezcla de 6-amino-3-(2-cloro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (350 mg, 0.60 mmol), N-metilformamida (1 ml) y ácido fórmico (0,5 ml) se calentaron a 180°C en un tubo sellado durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexano para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo)oxi)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (60 mg, 23%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31–7.21 (m, 2H), 6.67–6.59 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30–3.25 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.24–2.06 (m, 2H); MS (*m/z*) = 440.3 (M+H).

Ejemplo 80



N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida

Paso 1: Preparación de 3-(3-amino-2-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución agitada de 3-amino-2-fluorofenol (1 g, 6.21 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (3.26 g, 23.62 mmol) y una solución de 3-fluoro-2-metil-6-nitrobenzoato

de ter-butilo (2.4 g, 7.45 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(3-amino-2-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (2.5 g, 87%) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99–6.90 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.76–6.67 (m, 1H), 6.47–6.37 (m, 1H), 5.47 (s-br, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.58 (s, 9H) ; MS (apci, *m/z*) = 361.3 (M-H).

Paso 2: Preparación de 3-(2-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil) sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-(3-amino-2-fluorofenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (2.5 g, 6.86 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (3.4 ml, 23.9 mmol) seguido de cloruro de 3-fluoropropano-sulfonilo (2.74 g, 17.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/hexano) para proporcionar 3-(2-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil) sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (2.2 g, 52%) como un semisólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.72–7.57 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.91–3.72 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29–2.05 (m, 4H), 1.58 (s, 9H).

Paso 3: Preparación de 6-amino-3-(2-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil) propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo. A una solución de 3-(2-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metil-6-nitrobenzoato de ter-butilo (1.0 g, 1,63 mmol) se añadieron en MeOH (10 ml) 10% Pd/C (aproximadamente 50% húmedo) (500.0 mg, 50% p/p) y la mezcla de reacción se roció con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 6-amino-3-(2-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (700 mg, 73%) como un líquido gomoso incoloro. MS (apci,

m/z) = 581.3 (M+H).

Paso 4: Preparación de N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida. Una solución de 6-amino-3-(2-fluoro-3-((3-fluoro-N-((3-fluoropropil)sulfonil)propil)sulfonamido)fenoxi)-2-metilbenzoato de ter-butilo (400 mg, 0.689 mmol), N-metilformamida (2 ml) y ácido fórmico (10 ml) se calentaron a 180°C en un tubo sellado durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95% MeCN/agua, bicarbonato de amonio 20 mM) para proporcionar N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (155 mg, 53%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.30–3.25 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.21–2.03 (m, 2H). MS (*m/z*) = 424.4 (M+H).

Ejemplo 81

Métodos de preparar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra

Método 1A: Se disolvió N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida en 20% de agua/EtOH (12 vol) y se calienta a reflujo. La solución se transfirió lentamente gota a gota a agua (10 vol). La suspensión se agitó durante 2 h, luego se filtró y se secó para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida Forma A anhidra. El escaneo XRPD se muestra en la figura 1 y las asignaciones de picos se muestran en la tabla 3. Un termograma DSC representativo se muestra en la figura 2).

Método 2A: N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C se recogió en EtOH (44 vol) y se calentó a 78ºC hasta que se logró la disolución completa. Se añadió rápidamente agua (73 vol) y la suspensión se enfrió a 22°C y se mantuvo a 5°C durante 15 h. Los sólidos se filtraron y se secaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra.

Método 3A: N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa se preparó disolviendo N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra en 1,4-dioxano y luego liofilizando, y repitiendo este proceso se repitió hasta que el material se consideró completamente amorfo por XRPD (figura 17). A N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa (20 mg) se añadieron 2 gotas de una solución de THF super saturada y 2 perlas de molino de bolas de 2,8 mm. La muestra se cargó en un molino de bolas y se agitó en intervalos de 3 x 60 segundos con una pausa de 10 segundos entre cada intervalo. Los sólidos húmedos aislados se secaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra.

Método 4A: N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F en un horno de vacío durante 12 h a 40°C para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra.

Método 5A: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfo se almacenó en 1,4-dioxano a 2-8°C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra.

Ejemplo 82

Métodos de preparar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra

Método 1B: En este procedimiento, S = un factor de escala (g/g). N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida (ya sea en la forma amorfa o como la forma A o la forma C) se disolvió en etanol (9.4 S) y agua desionizada (3.0 S) a 65-75°C. La solución se filtró a pulido a 65-75°C. El reactor se enjuagó con una solución caliente (65-75°C) de etanol (1.3 S) y agua (0.4 S). Se añadió agua (5.6 S) a la solución filtrada a 65-75°C durante 30-120 minutos y la temperatura se redujo a 60-65°C. La solución se sembró con N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B (0.001S) y la temperatura se redujo a 20-25°C durante 4-8 h. La suspensión se

envejeció 10-24 h a 20-25°C. Los sólidos se aislaron por centrifugación, se lavaron con una mezcla de etanol frío (0.7 S) y agua desionizada (0.9 S), agua pura desionizada (2.5 S) y se secaron a 28-32°C durante un mínimo de 16 h para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra. El escaneo XRPD se muestra en la figura 4 y las asignaciones de picos se muestran en la tabla 4. Un termograma DSC representativo se muestra en la figura 5, que tiene una temperatura máxima de fusión de aproximadamente 151.39°C. La figura 6 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra. El análisis TG/DSC encontró una pequeña pérdida de peso de 0.2% en peso durante el evento endotérmico observado en la traza DSC que tuvo un inicio de 148°C y un pico a 152°C que fue la masa fundida de la forma B anhidra. La pérdida de peso probablemente se debió al movimiento de la muestra durante la fusión. No se observaron más pérdidas de peso ni eventos hasta que el material comenzó a degradarse a aproximadamente 250°C.

Método 2B: A N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa (20 mg); preparado como se describe en el ejemplo 81, método 3A) se añadieron 2 gotas de un 2-etoxietanol sobresaturado, cloroformo, 2-propanol, etanol, etanol/agua, acetato de etilo, heptano, acetato de isopropilo, metanol, 2-metil THF, metilisobutilcetona o una solución de trifluoroetanol y 2 perlas de molino de bolas de 2.8 mm. Las muestras se cargaron en el molino de cuentas y se agitaron en intervalos de 3 x 60 segundos con una pausa de 10 segundos entre cada intervalo, y los sólidos resultantes se aislaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 3B: N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D se secó en un horno de vacío durante 12 ha 40°C para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 4B: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa se almacenó en trifluoroetanol a 2-8°C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se filtraron

para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 5B: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en trifluoroetanol se almacenó a -10°C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 6B: una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en 2-etoxietanol, ácido acético, acetona, anisol, alcohol bencílico, cloroformo, diclorometano, 2-propanol, etanol, etanol/agua, acetato de etilo, heptano, acetato de isopropilo, metanol, 2-metil THF, metilisobutil cetona, ter-butil metil éter, trifluoroetanol o agua se sometió a ciclos térmicos entre 20°C y 40°C en ciclos de 4 horas durante 48 horas con agitación. Los sólidos se aislaron y se secaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 7B: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en 2-etoxietanol, N,N'-dimetilformamida, N,N'-dimetilacetamida o trifluoroetanol se transfirió a viales de 2 ml. Los viales se destaparon y el disolvente se dejó evaporar a temperatura ambiente. El material sólido resultante se aisló para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 8B: Se añadió gota a gota ter-butil metil éter con agitación a una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en N,N'-dimetilformamida. La suspensión se destapó y se dejó evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recuperaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 9B: Se añadió gota a gota ter-butil metil éter con agitación a una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en N,N'-dimetilacetamida. La suspensión se destapó y se dejó evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se

recuperaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il) amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Método 10B: Se añadió agua gota a gota con agitación a una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4)-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en acetona. La suspensión se destapó y se dejó evaporar a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recuperaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra.

Ejemplo 83

Métodos de preparar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol

A N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa (20 mg; preparado como se describe en el ejemplo 81, método 3A) se añadieron 2 gotas de una solución de anisol sobresaturada y 2 perlas de molino de cuentas de 2.8 mm. Las muestras se cargaron en el molino de cuentas y se agitaron en intervalos de 3 x 60 segundos con una pausa de 10 segundos entre cada intervalo, y los sólidos resultantes se aislaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol. El escaneo XRPD se muestra en la figura 7 y las asignaciones de picos se muestran en la tabla 5. La figura 8 es una superposición de una exploración de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y una exploración de análisis termogravimétrico (TG) de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol. El análisis de TG/DSC mostró una pérdida de peso del 18.4% de 92°C a 122°C. Esto fue igual a 0.95 equiv. de anisol debido a las bajas cantidades de material disponibles para el análisis (0.2 mg) y al tiempo expuesto a las condiciones ambientales antes del análisis, la cantidad de anisol presente en el termograma puede no representarse con precisión, pero esta información parece sugerir que la forma C era mono-anisole solvato. Al secar, el monoanisol de la forma C se convirtió en la forma B poco cristalina.

Ejemplo 84

Métodos de preparar solvato de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano

Método 1D: A N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa (20 mg; preparada como se describe en el ejemplo 81, método 3A), se añadieron 2 gotas de una solución de diclorometano super saturada y 2 perlas de molino de cuentas de 2.8 mm. La muestra se cargó en el molino de cuentas y se agitó en intervalos de 3 x 60 segundos con una pausa de 10 segundos entre cada intervalo, y los sólidos resultantes se aislaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano. El escaneo XRPD se muestra en la figura 9 y las asignaciones de picos se muestran en la tabla 6. La figura 10 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano. El análisis termogravimétrico (TGA) de la forma D mostró una pérdida de peso del 10.2% entre 61°C y 88°C. Esto fue equivalente a 0.61 equiv. de diclorometano. El análisis térmico diferencial mostró un pequeño evento endotérmico con un inicio de 147°C y un pico a 150°C. Esto fue seguido por otro pequeño evento endotérmico con un inicio de 164°C y un pico a 165°C. Esto fue consistente con la forma A (inicio a 162°C y pico a 165°C). Tras el secado, el hemiclorometano de la forma D se convirtió en la forma B cristalina.

Método 2D: N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa se disolvió en diclorometano. La solución se concentró y los sólidos se aislaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano.

Ejemplo 85

Métodos de preparar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E mono-tolueno solvato

Método 1E: A N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa (20 mg; preparadA como se describe en el ejemplo 81, método 3A) se añadieron 2 gotas de una solución de tolueno sobresaturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida y 2 bolas de molino de bolas de 2.8 mm. La muestra se cargó en el molino de cuentas y se agitó en intervalos de 3 x 60 segundos con una pausa de 10 segundos entre cada intervalo y los sólidos húmedos resultantes se

aislaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno. El escaneo XRPD se muestra en la figura 11 y las asignaciones de picos se muestran en la tabla 7. La figura 12 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E. El análisis termogravimétrico (TGA) mostró una pérdida de peso del 17.1% entre 87 y 128°C. Esto fue equivalente a 1.02 equiv. de tolueno Durante esta pérdida de peso se observó un cambio en la línea de base. El evento se observó con un inicio de 93°C y un pico a 103°C. Después de esto, se observó un evento endotérmico con un inicio de 164°C y un pico a 165°C. Esto fue consistente con la forma A (inicio a 162°C y pico a 165°C).

Método 2E: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en tolueno se sometió a ciclos de calor entre 20°C y 40°C en ciclos de 4 horas durante 48 horas con agitación. Los sólidos resultantes se aislaron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E tolueno.

Ejemplo 86

Métodos de preparar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida form F 1,4 dioxane

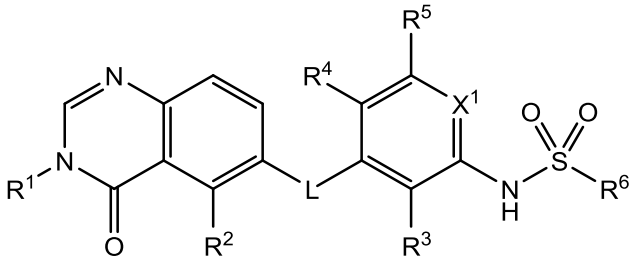
Método 1F: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en 1,4-dioxano se almacenó a 2-8°C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4 dioxano. El escaneo XRPD se muestra en la figura 13 y las asignaciones de picos se muestran en la tabla 8. La figura 14 es una superposición de una exploración de calorimetría de exploración diferencial y una exploración de análisis termogravimétrico de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano. El análisis TG/DSC de la forma F mostró una pérdida de peso del 23.7% de 49 a 89°C, que fue igual a 1.6 equivalentes de 1,4-dioxano. Esta pérdida de peso parecía representar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4-dioxano desolvatando a N-(2-cloro-3-((3,5-

dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenilo)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A como el evento endotérmico de fusión de la forma A se observó en la traza DSC con un inicio de 161°C y un pico a 164°C.

Método 2F: Una solución saturada de N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida amorfa en 1,4-dioxano se almacenó a -10°C durante 72 horas. Los sólidos resultantes se filtraron para proporcionar N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4 dioxano.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I



I

y sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

L es O, NH o S;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo, -CD_3 o HC≡C-;

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl o metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, $hetAr^2$, Ar^2 o R^aR^bN-;

Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C6; y

R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C3, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 halógenos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^1 es CH.

3.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C-C6, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, $hetAr^2$ o Ar^2.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es alquilo de C1-C6.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es fluoroalquilo de C1-C6.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es NH.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L es O.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es metilo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida ,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2,4-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3,5-dicloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida,

N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida,

N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-

il)propano-1-sulfonamida,

N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)furan-2-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-sulfonamida,

(R)-*N*-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-3-(metil-d3)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)piridine-2-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-metoxietano-1-sulfonamida,

N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3-benzyl-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((3-(2-metoxietil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3-ciclopropyl-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3-ciclobutyl-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

(R)-N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

(*S*)-N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((3-isopropyl-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3-etil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3-(ciclopropylmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3-ciclopentyl-5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(4-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluoro-2-metilfenil)propano-1-sulfonamida,

1-ciclopropyl-*N*-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)metanosulfonamida,

N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-3,5-difluoropiridin-2-il)etanosulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)etanosulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-2-fluoro-5-metilfenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-5-fluoropiridin-2-il)-1-ciclopropylmetanosulfonamida,

N-(2,5-dicloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazoli-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)bencenosulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-1-ciclopropylmetanosulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-2-

metilpropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)etanosulfonamida,

N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-*N*-etil-*N*-metilamino-1-sulfonamida,

N-{2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-4-fluorofenil}propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)piridin-2-il)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-((5-metil-4-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((5-etinil-3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)butano-2-sulfonamida,

N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida,

N-(3-cloro-4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-5-fluoropiridin-2-il)propano-1-sulfonamida,

N-(4-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-3,5-difluoropiridin-2-il)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)tio)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-{2-Ciano-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]fenil}propano-1-sulfonamida,

N-{2-cloro-3-[(3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi]-4-fluorofenil}-3-fluoro propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-ciano-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(5-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-5-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2,5-difluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)fenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida, and

N-(3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)oxi)-2-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida, and

pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, and

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma A anhidra,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma B anhidra,

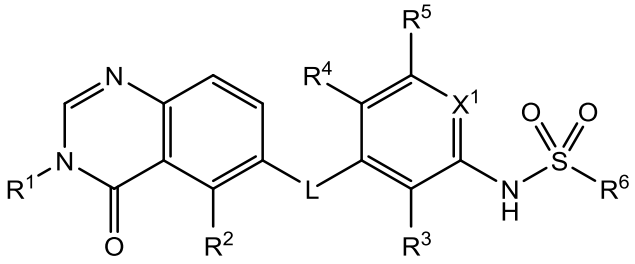
N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma C mono-anisol,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma D hemi-diclorometano solvato,

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma E mono-tolueno solvato, y

N-(2-cloro-3-((3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)amino)-4-fluorofenil)-3-fluoropropano-1-sulfonamida forma F 1,4 dioxano.

10.- Un compuesto de fórmula II



II

y sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en donde:

L es NH, u O o S;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, Ar^1, Ar^1CH_2- o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo;

R^3 es F o Cl;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl o metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6-, (alcoxi de C1-C3)alquilo de C1-C6, Ar^2 o R^aR^bN-;

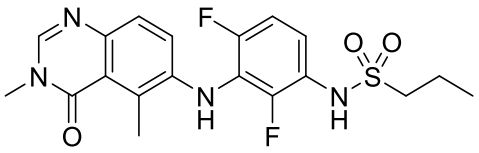
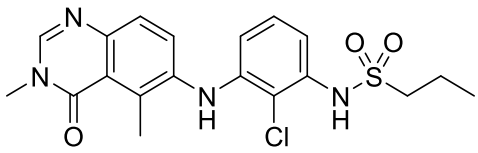
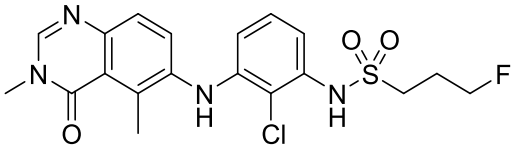
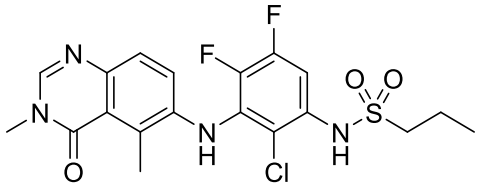
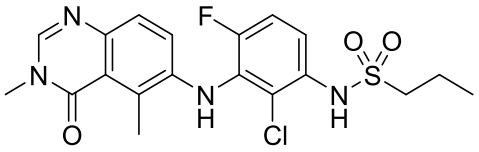
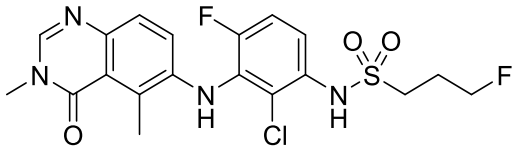
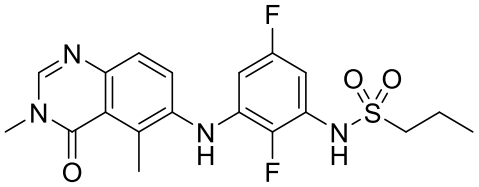
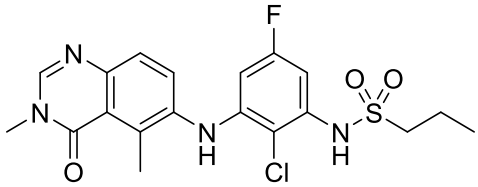
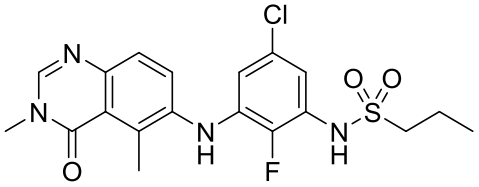
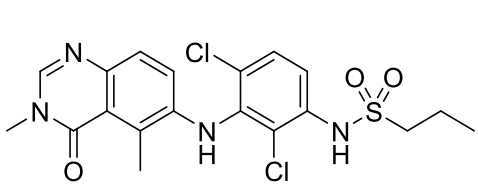
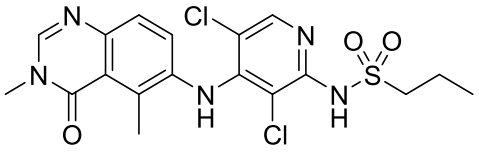
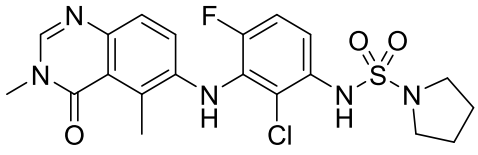
Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

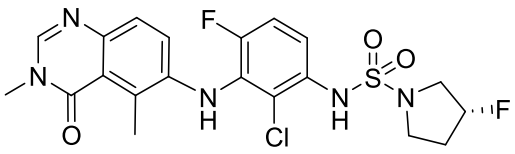
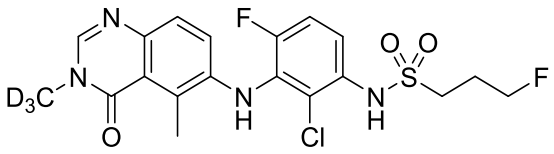
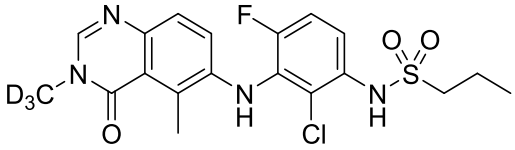
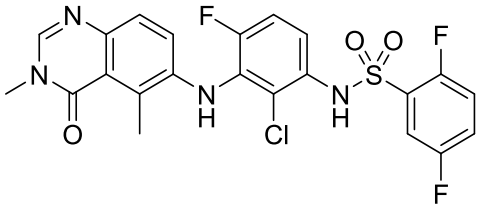
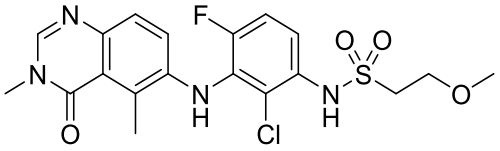
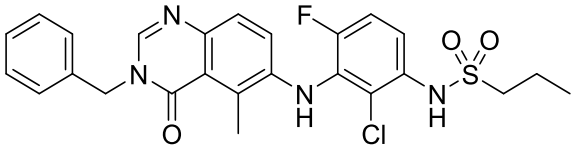
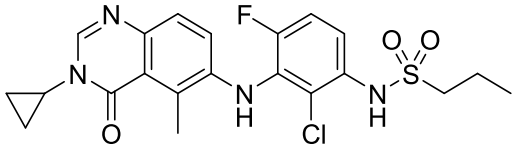
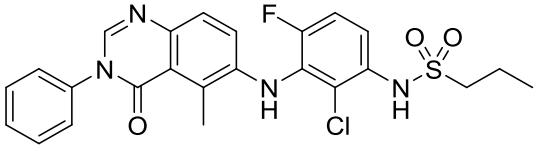
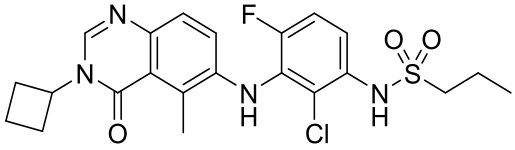
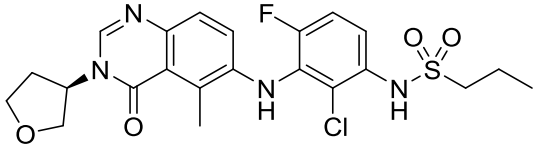
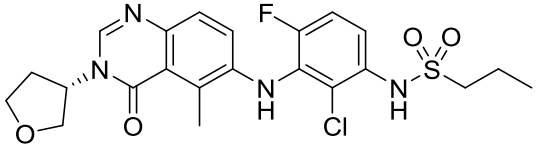
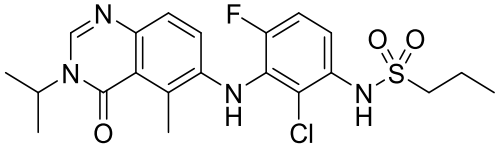
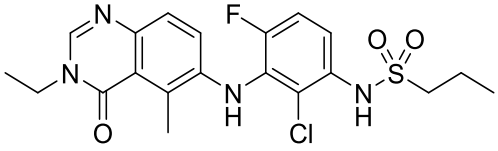
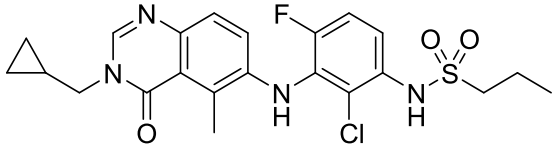
Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3; y

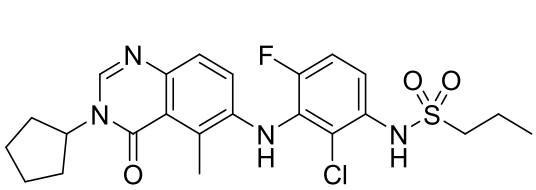
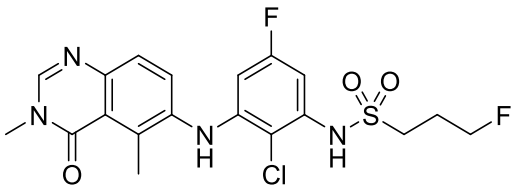
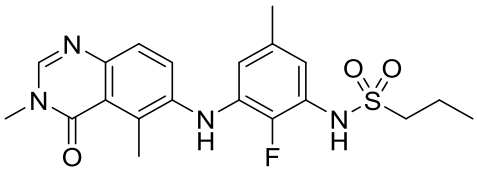
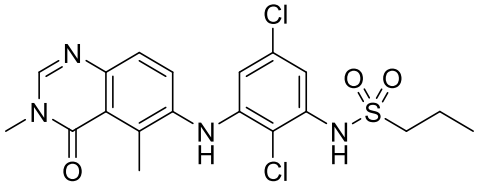
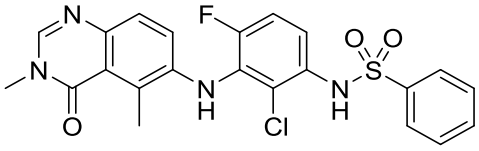
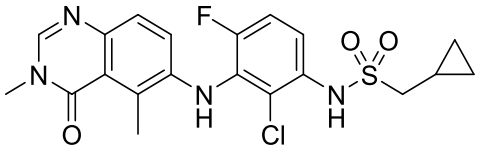
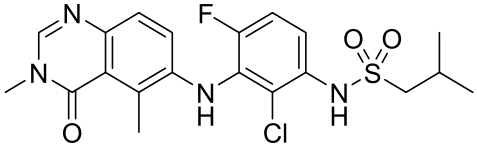
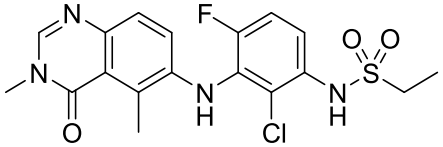
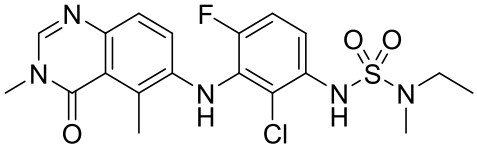
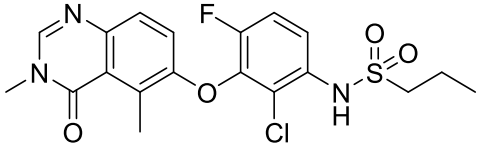
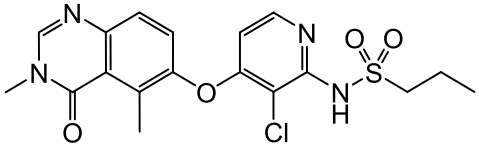
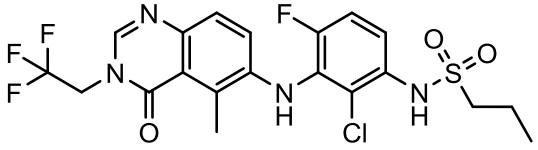
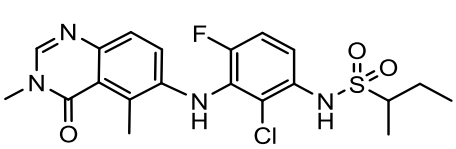
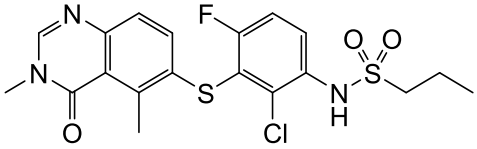
R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C6, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con fluoro.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, seleccionado a partir de:

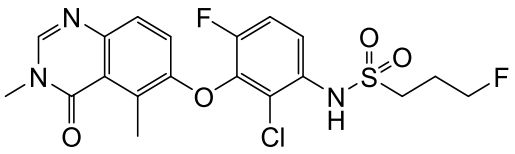













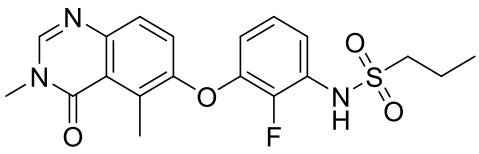















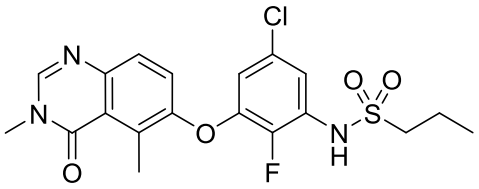















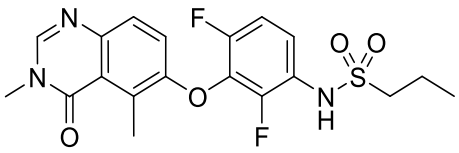
5

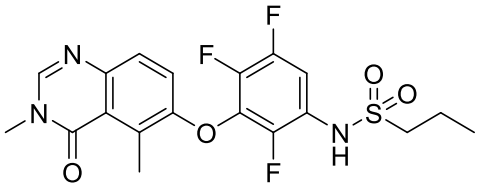
10

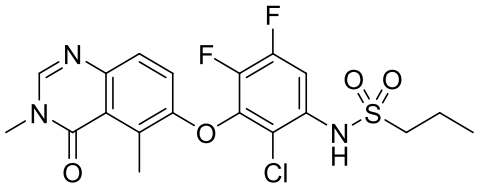


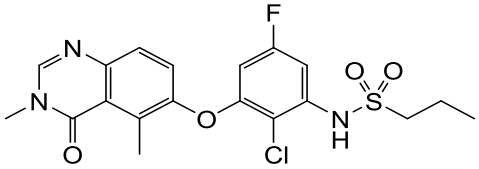


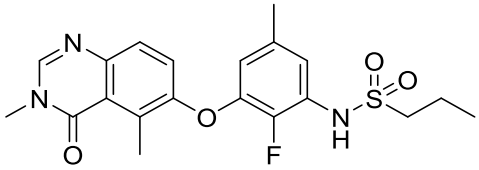


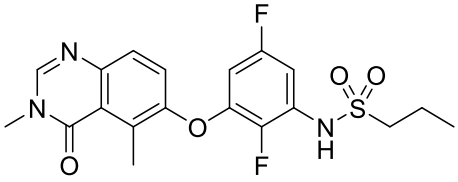


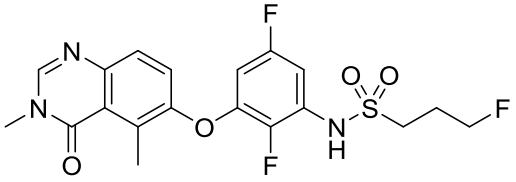


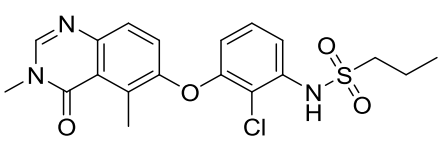


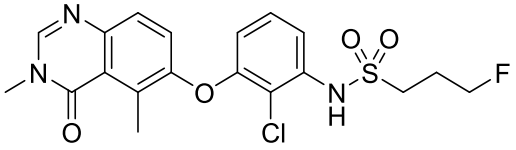


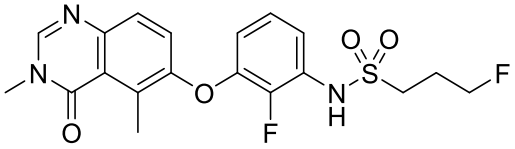




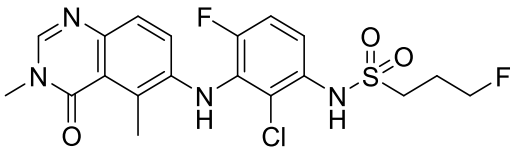




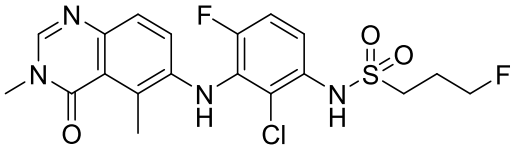




y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,

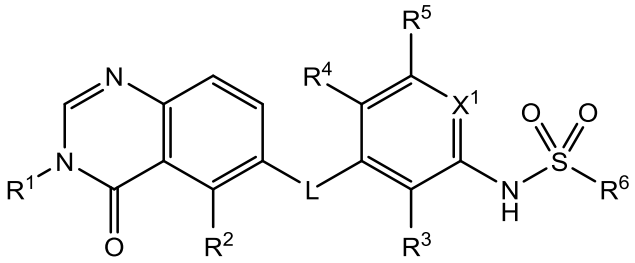


forma B anhidra; y



forma A anhidra.

12.- Un compuesto de fórmula III



III

y sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

L es NH u O;

X^1 es CH o N;

R^1 es alquilo de C1-C6 o deuteroalquilo de C1-C6;

R^2 es metilo;

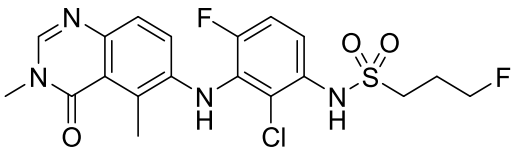
R^3 es F o Cl;

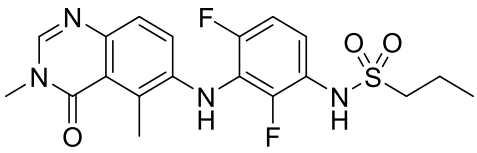
R^4 es H o F;

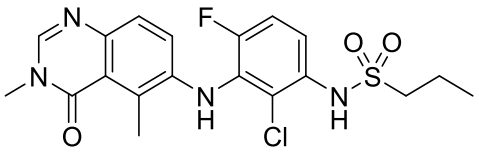
R^5 es H o F; y

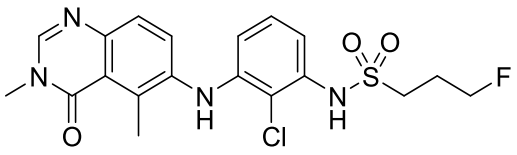
R^6 alquilo de C1-C6 o fluoroalquilo de C1-C6.

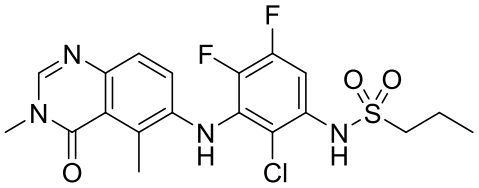
13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, seleccionado a partir de:

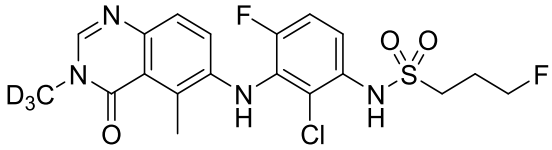


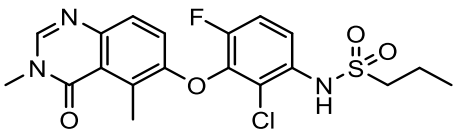


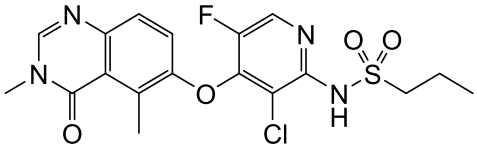


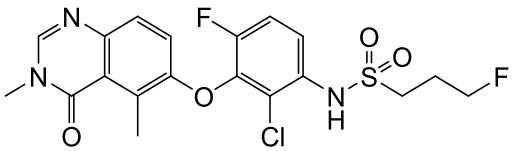




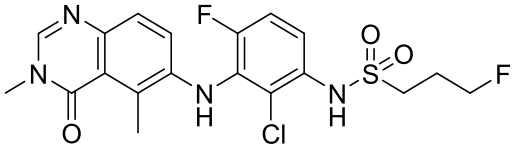




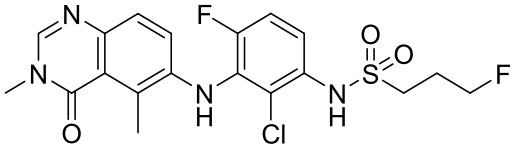




y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo,

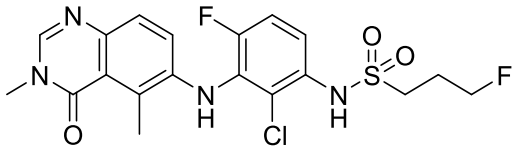


forma B anhidra, y



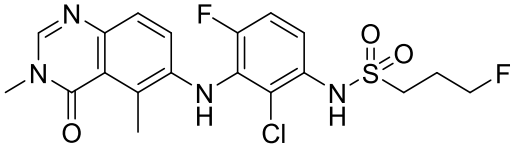
forma A anhidra.

14.- Un compuesto que es



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15.- Un compuesto que es

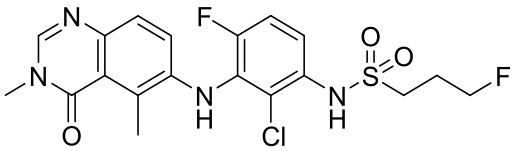


forma B anhidra.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado por tener un patrón XRPD que comprende picos a valores 2θ de 17.23, 22.93, 25.54, 26.22 y 27.69

(± 0.2º2θ).

17.- Un compuesto que es compuesto A que es



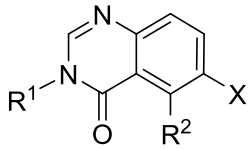
forma A anhidra.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado por tener un patrón XRPD que comprende picos a valores 2θ de 10.4, 10.8, 12.3, 14.2, 14.5, 16.3, 20.5 y 23.6 (± 0.2º2θ).

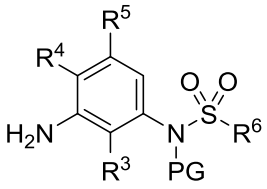
19.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 en mezcla con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20.- Un proceso para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) para un compuesto de la reivindicación 1 en donde X^1 es CH, L es NH, y R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define para la reivindicación 1, acoplando un compuesto que tiene la fórmula:

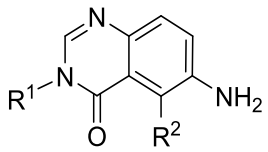


en donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1 y X es un halógeno, con un compuesto que tiene la fórmula:



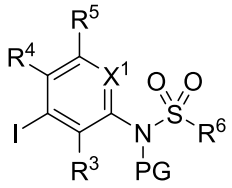
en donde R^3, R^4, R^5 y R^6 son como en la reivindicación 1 y PG es un grupo amina protector, en presencia de un catalizador y un ligando, seguido por la eliminación del grupo amina protector; o

(b) para un compuesto de la reivindicación 1 en donde L es NH, X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define para la reivindicación, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (23):



(23)

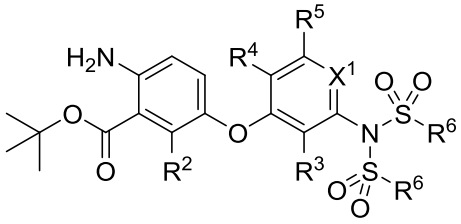
en donde R1 y R2 son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto que tiene la fórmula (18)



(18)

en donde X^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define en la reivindicación 1 y PG es un grupo amina protector, en presencia de un catalizador y un ligando, seguido por la eliminación del grupo amina protector; o

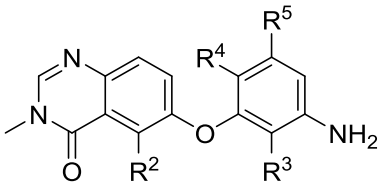
(c) para un compuesto de la reivindicación 1 en donde L es O y X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define para la reivindicación 1, ciclizando un compuesto que tiene la fórmula (33):



(33)

en donde R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define en la reivindicación 1, con N-metilformamida en presencia de un ácido; o

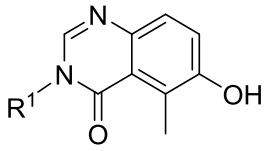
(d) para un compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 es metilo, L es O, X^1 es CH, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define en la reivindicación 1, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (36)



(36)

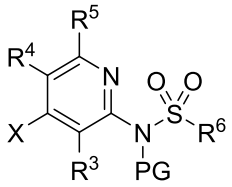
con un reactivo que tiene la fórmula R^6SO_2Cl en presencia de una base de amina, seguido por hidrólisis; o

(e) para un compuesto de la reivindicación 1 en donde L es O, R^2 es metilo, X^1 es N, y R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define para la reivindicación 1, acoplando un compuesto que tiene la fórmula (38)



(38)

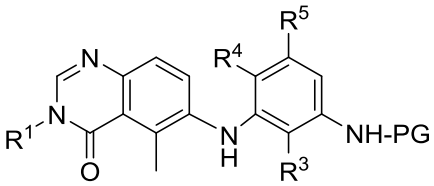
en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto que tiene la fórmula (39)



(39)

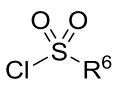
en donde X es un halógeno, PG es un grupo amina protector, y R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base de carbonato alcalino, seguido por la eliminación del grupo amina protector; o

(f) para un compuesto de la reivindicación 1 en donde X1 es CH, R^1 es metilo, y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define para la reivindicación 1, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (51)



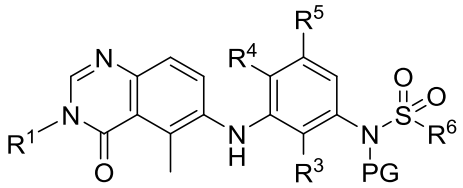
(51)

en donde X^1 es CH, R^1 es metilo, y R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se define para la reivindicación 1, con un compuesto que tiene la fórmula:



en donde R6 es como se define para la reivindicación 1, en presencia de una base, para

proveer un compuesto que tiene la fórmula (52)



(52)

seguido por la eliminación del grupo protector; y

opcionalmente formando una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

21.- Un método de tratar un tumor asociado a BRAF en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, en donde dicho tumor asociado a BRAF tiene una mutación de BRAF V600 seleccionada a partir de mutación de V600E y V600K.

23.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en donde dicho tumor asociado a BRAF es un tumor de SNC, en donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-18 o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde dicho tumor de SNC es un cáncer del SNC metastásico.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde dicho cáncer del SNC metastásico se selecciona a partir de melanoma metastásico, cáncer colorectal metastásico, cáncer de célula no pequeña metastásico, cáncer de tiroides metastásico y cáncer de ovario metastásico.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde dicho tumor del SNC es LMD intracraneal o LMD extracraneal.

27.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en donde el método comprende además administrar una segunda terapia anticáncer.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27, en donde dicha terapia anticáncer es un agente anticáncer se selecciona a partir de uno o más inhibidors de

MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2 y/o inhibidores de HER3, SHP2, inhibidores de Axl, inhibidores de PI3K, inhibidores de SOS1, inhibidores de vía de transducción de señal, inhibidores de punto de verificación, moduladores de vía de apoptósis, quimioterapéuticos citotóxicos, terapias focalizadas de angiogénesis y agentes inmuno-focalizados.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde el agente anticáncer es un inhibidor de MEK.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el inhibidor de MEK es binimetinib.

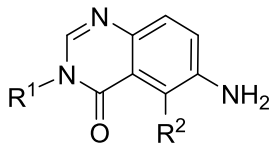
31.- El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde dicho tumor del SNC es un tumor cerebral primario.

32.- Un método de tratar un sujeto que tiene un cáncer metastásico asociado a BRAF, en donde el sujeto fue tratado previamente con una terapia anticáncer, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, en donde dicha terapia anticáncer es un agente anticáncer seleccionado a partir de inhibidors de MEK, inhibidores de BRAF, inhibidores de EGFR, inhibidores de HER2 y/o HER3, inhibidores de Axl, inhibidores de PI3K, inhibidores de SOS1, inhibidores de vía de transducción de señal, inhibidores de punto de verificación, moduladores de vía de apoptósis, quimioterapéuticos citotóxicos, terapias focalizadas de angiogénesis y agentes inmuno-focalizados.

34.- Un método de tratar un glioma asociado a BRAF, en donde el sujeto fue tratado previamente con otra terapia anticáncer, el método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-18.

35.- Un compuesto que tiene la fórmula (23)



(23)

en donde:

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6,

cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6-, Ar^1, Ar^1CH2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

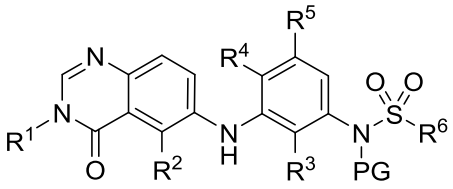
Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo; y

R^2 es metilo, -CD_3 o HC≡C-.

36.- Un compuesto que tiene la fórmula (24)



(24)

en donde:

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar^1, Ar^1CH_2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^2 es metilo, -CD_3 o HC≡C-;

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl, metilo;

R^6 es alquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, (Cyc^1)alquilo de C1-C6, (alcoxi de

C1-C3)alquilo de C1-C6, $hetAr^2$, Ar^2 o R^aR^bN-;

Cyc^1 es un anillo carbocíclico saturado de 3-6 miembros;

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

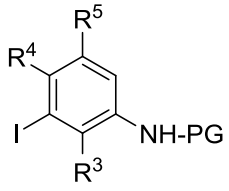
Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C6;

R^a y R^b son independientemente alquilo de C1-C3, o

R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con flúor; y

PG es un grupo protector de amina.

37.- Un compuesto que tiene la fórmula (45)



(45)

en donde:

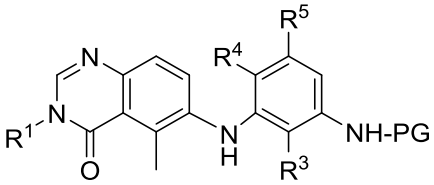
R^3 es F, Cl, CN o metilo;

R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl, metilo; y

PG es un grupo protector de amina.

38.- Un compuesto que tiene la fórmula (51)



(51)

en donde:

R^1 es alquilo de C1-C6, deuteroalquilo de C1-C6, fluoroalquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C6, (cicloalquilo de C3-C6)CH_2-, (alcoxi de C1-C6)alquilo de C1-C6, Ar^1, Ar^1CH2-, $hetAr^1$ o $hetCyc^1$;

Ar^1 es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo de C1-C3;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo;

R^3 es F, Cl, CN o metilo;

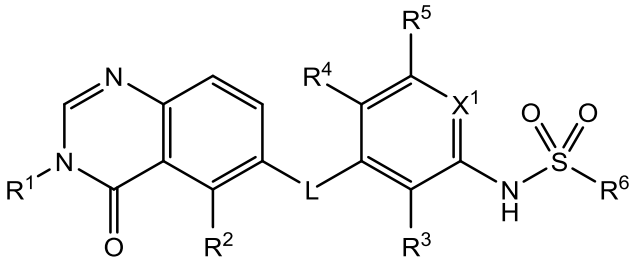
R^4 es H, F o Cl;

R^5 es H, F, Cl, metilo; y

PG es un grupo protector de amina.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proveen compuestos de la fórmula I:



I

y sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde L, X1, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se define en la presente, para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a BRAF, incluyendo tumores asociados a BRAF, incluyendo tumores malignos y benignos asociados a BRAF del SNC y tumores asociados a BRAF extracraneales malignos.