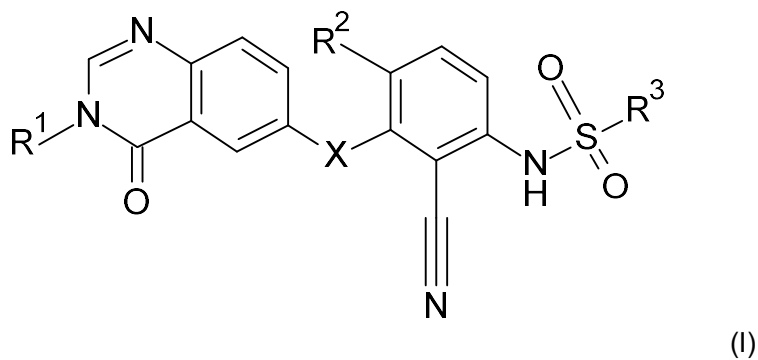


NUEVOS INHIBIDORES DE BRAF COMO ROMPEDORES DE LA PARADOJA

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) que es un inhibidor de BRAF y tiene propiedades que rompen la paradoja, su fabricación, composiciones farmacéuticas que lo contienen y su uso como sustancia terapéuticamente activa.

La presente invención proporciona un compuesto novedoso de la Fórmula (I)



R¹ es alquil C₁₋₆;

X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

R² se selecciona de

iii) H,

iv) ciano y

v) halógeno;

R³ se selecciona de

vi) NR⁴R⁵ y

vii) CHR⁶R⁷;

R⁴ se selecciona de

viii) alquil C₁₋₆,

ix) cicloalquil C₃₋₈ y

x) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de

xi) alquil C₁₋₆,

xii) cicloalquil C₃₋₈ y

xiii) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸, en donde el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

xiv) alquil C₁₋₆,

xv) cicloalquil C₃₋₈ y

xvi) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de

xvii) alquil C₁₋₆,

xviii) cicloalquil C₃₋₈ y

xix) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido con R⁸; y

R⁸ es halógeno;

siempre que N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida se excluya

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

La clase fibrosarcoma de rápida aceleración (RAF) de serina-treonina quinasas comprende tres miembros (ARAF, BRAF, RAF1) que componen el primer nódulo de la vía de señalización de MAP quinasa. A pesar de la aparente redundancia de las tres isoformas de RAF en la propagación de la señalización a través de la fosforilación de MEK1 y 2, las mutaciones activadores de oncogenes frecuentes se encuentran usualmente solo para BRAF. En particular, la sustitución de V600 con ácido glutámico o lisina vuelve la quinasa altamente activada con una consecuente hiperestimulación de la vía MAPK, independientemente de las estimulaciones externas (Cell. 2015 Jun 18; 161(7): 1681–1696.)

BRAF mutante es un conductor oncógeno diana, y tres inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib) alcanzaron el mercado hasta la actualidad mostrando eficacia en melanoma que expresa BRAFV600E. No obstante, una rápida adquisición de farmacoresistencia se observa casi universalmente y la duración de los beneficios terapéuticos del tratamiento dirigido continúa siendo limitada.

Además, los inhibidores de BRAF desarrollados revelaron una inesperada y “paradójica” capacidad para reprimir la señalización de MAPK en tumores impulsados por BRAFV600E, mientras que los mismos inhibidores presentaron actividades estimuladoras de MAPK en modelos de BRAF de tipo silvestre (WT) (N Engl J Med 2012; 366:271-273; y British Journal of Cancer, volumen 111, páginas 640–645 (2014)).

Luego, los estudios mecánicos sobre la paradoja de RAF clarificaron que BRAFV600E oncógeno fosforila MEK 1/2 en su forma citosólica monomérica, mientras que la activación de BRAF WT y RAF1 requiere una etapa compleja de eventos, que incluyen la translocación de la membrana y la homodimerización y/o heterodimerización promovida por RAS activado (KRAS, NRAS, HRAS) (Nature Reviews Cancer, volumen 14, páginas 455–467 (2014)).

La unión de los inhibidores, como vemurafenib, dabrafenib o encorafenib, a un protómero de BRAF WT o RAF1 induce con rapidez la homodimerización y/o heterodimerización y la asociación de la membrana del dímero de RAF recientemente formado. En la conformación dimérica, un protómero de RAF induce alostéricamente cambios conformacionales del segundo, lo que produce un estado activo de quinasa y, principalmente, una conformación desfavorable para la unión del inhibidor. Como resultado, el dímero inducido por el tratamiento farmacológico promueve la fosforilación de MEK mediante la catálisis operada por el protómero no unido con hiperactivación de la

vía.

La paradoja de RAF genera dos consecuencias clínicamente relevantes: 1) crecimiento acelerado de tumores secundarios luego de la monoterapia de BRAFi (principalmente queratoacantoma y carcinomas de células escamosas) (N Engl J Med 2012; 366:271-273) y 2) la adquisición de farmacoresistencia en la configuración de la monoterapia de BRAFi así como en las combinaciones de BRAFi+MEKi presenta una activación de señalización de RAF mediada por dímeros mediante eventos impulsados genéticamente, que incluyen mutaciones de RAS, amplificaciones de BRAF, expresión de variantes de empalme de BRAF que actúan en dímeros (Nature Reviews Cancer, volumen 14, páginas 455–467 (2014)).

La presente invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que el inhibidor de BRAF de la Fórmula (I) presenta una activación menos paradójica de la vía de señalización de MAPK mientras conserva su alta potencia. Este compuesto también puede denominarse rompedor de la paradoja o rompedor de la paradoja de RAF, en comparación con compuestos que inducen la paradoja de RAF (y que pueden denominarse inductores de la paradoja o inductores de la paradoja de RAF).

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo convenientes. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar agregando una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, entre otras, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares.

La expresión “grupo protector” (PG) indica un grupo que bloquea de manera selectiva un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se puede llevar a cabo de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el sentido asociado convencionalmente a este en la química sintética. Los grupos protectores se pueden retirar en el punto adecuado. Los ejemplos de grupos protectores son grupos protectores amino, grupos protectores carboxi o grupos protectores hidroxil. Los grupos protectores particulares son grupos ter-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son grupos ter-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el grupo ter-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM significa micromolar y es equivalente al símbolo μM .

La abreviatura μl significa microlitro y es equivalente al símbolo μl .

La abreviatura μg significa microgramo y es equivalente al símbolo μg .

El compuesto de la Fórmula (I) puede contener diversos centros asimétricos y se puede presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de la configuración "R" o "S".

Además, una forma de realización de la presente invención es el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente y las sales farmacéuticamente aceptables, en particular, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde

R^1 es alquil C_{1-6} ;

X se selecciona de

i) -NH- y

i) -O-;

R² se selecciona de

- ii) H y
- iii) halógeno;

R³ se selecciona de

- iv) NR⁴R⁵ y
- v) CHR⁶R⁷;

R⁴ se selecciona de

- vi) alquil C₁₋₆,
- vii) cicloalquil C₃₋₈ y
- viii) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de

- ix) alquil C₁₋₆,
- x) cicloalquil C₃₋₈ y
- xi) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸, en donde el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

- xii) alquil C₁₋₆,
- xiii) cicloalquil C₃₋₈ y
- xiv) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

R⁷ se selecciona de

- xv) alquil C₁₋₆,

xvi) cicloalquil C₃₋₈ y

xvii) cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆;

o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con R⁸;

R⁸ es halógeno;

siempre que (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida se excluya

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde

R¹ es metilo;

X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

R² se selecciona de

iii) H,

iv) cloro y

v) fluoro;

R³ se selecciona de

vi) NR⁴R⁵ y

vii)CHR⁶R⁷;

R⁴ se selecciona de

viii) metilo,

- ix) etilo,
- x) propilo,
- xi) ciclopropilo y
- xii) ciclopropilmetilo;

R⁵ se selecciona de

- xiii) metilo,
- xiv) etilo,
- xv) propilo,
- xvi) ciclopropilo y
- xvii) ciclopropilmetilo;

o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R⁸, en donde el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo;

R⁶ se selecciona de

- xviii) metilo,
- xix) etilo,
- xx) propilo,
- xxi) ciclopropilo y
- xxii) ciclopropilmetilo;

R⁷ se selecciona de

- xxiii) metilo,
- xxiv) etilo,
- xxv) propilo,

xxvi) ciclopropilo y

xxvii) ciclopropilmetilo;

o R^6 y R^7 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^8 es fluoro;

siempre que (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida se excluya

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde

R^1 es metilo;

X se selecciona de

i) -NH- y

ii) -O-;

R^2 se selecciona de

iii) H,

iv) cloro y

v) fluoro;

R^3 se selecciona de

vi) NR^4R^5 y

vii) CHR^6R^7 ;

R^4 es metilo;

R^5 es etilo;

o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con R^8 ;

R^6 es metilo;

R^7 es etilo;

o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo;

R^8 es fluoro;

siempre que (3R)-N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida se excluya

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^1 es alquil C_{1-6} .

6.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^1 es metilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^2 se selecciona de

i) H,

ii) cloro y

iii) fluoro.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^2 se selecciona de H y cloro.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^3 es NR^4R^5 .

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^3 es CHR^6R^7 .

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^4 es metilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^5 es etilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R^8 , en donde el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con R^8 .

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo no sustituido, en donde el heterocicloalquilo es pirrolidinilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de

- i) metilo,
- ii) etilo,
- iii) propilo,
- iv) ciclopropilo y
- v) ciclopropilmetilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto

de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R⁶ es metilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R⁷ es etilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con R⁸.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde R⁸ es fluoro.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde el compuesto se selecciona de

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

(3R)-N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

(3R)-N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexansulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butan-2-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

(3R)-N-[2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida; y

6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde el compuesto se selecciona de

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexansulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butan-2-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida; y

6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización particular de la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en la presente, en donde el compuesto se selecciona de

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexansulfonamida;

N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butan-2-sulfonamida;

6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina;

6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina; y

N-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida;

o una sal de aquel farmacéuticamente aceptable.

La expresión “alquil C₁₋₆”, sola o en combinación, indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquil C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo. Los grupos alquil C₁₋₆ particulares son metilo, etilo, propilo y n-butilo. Los grupos alquil C₁₋₆ más particulares son metilo, etilo y propilo.

La expresión “cicloalquil C₃₋₈”, sola o en combinación, indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono del anillo. Bicíclico se refiere a un sistema de anillos que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o dos átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquil C₃₋₈ monocíclico son ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos particulares son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión “cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆”, sola o en combinación, indica un grupo -alquil C₁₋₆ en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquil C₁₋₆ se reemplazó con un grupo cicloalquil C₃₋₈. Los ejemplos de cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆ incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo y biciclo[2.2.2]octaniletilo. Un ejemplo particular de cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆ es ciclopropilmetilo.

Los términos “halógeno” y “halo”, solos o en combinación, se usan de manera indistinta en la presente e indican fluoro, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos particulares de halógeno son cloro y fluoro. Un halógeno particular es fluoro.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados monovalentes de 4 a 9 átomos del anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S, en donde los átomos del anillo restantes son carbono. Bicíclico significa que consiste en dos ciclos que tienen uno o dos átomos del anillo en común. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son 4,5-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, oxaespiro[3.3]heptanilo, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-tia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropirano. Los heterocicloalquilo particulares son pirrolidinilo y piperidinilo.

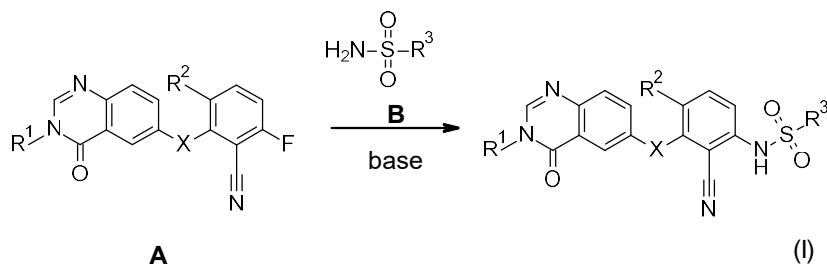
Los procesos para la fabricación del compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente también son un objeto de la invención.

La preparación del compuesto de la Fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en el siguiente esquema general. Las habilidades necesarias para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado otorgado en la presente a menos que se indique lo contrario.

En mayor detalle, el compuesto de la Fórmula (I) se puede elaborar mediante métodos proporcionados a continuación, mediante métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por las personas del oficio de nivel medio. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en el Esquema 1; sin embargo, según los materiales de inicio y su reactividad respectiva, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de inicio están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación, mediante métodos descritos en referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

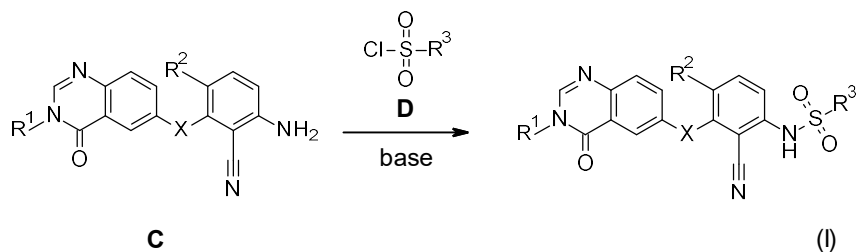
Síntesis general de compuestos

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de fluoruros de arilo de la Fórmula **A** con sulfonamidas o sulfamidas **B** en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 o NaH , en un solvente, tal como DMF o NMP (Esquema 1).



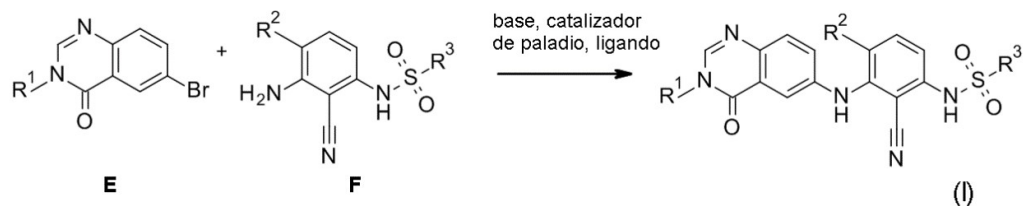
Esquema 1.

De manera adicional, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de anilinas **C** con cloruros de sulfonilo o cloruros de sulfamoilo **D** en presencia de una base, tal como piridina en un solvente, tal como DCM (Esquema 2).



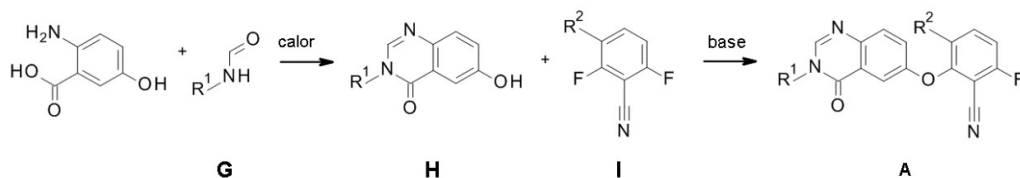
Esquema 2.

De manera adicional, los compuestos de la Fórmula (I) cuando X = NH se pueden preparar mediante la reacción de bromuros **E** con anilinas **F** en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 , un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y un ligando, tal como BippyPhos, en un solvente, tal como dioxano (Esquema 3).



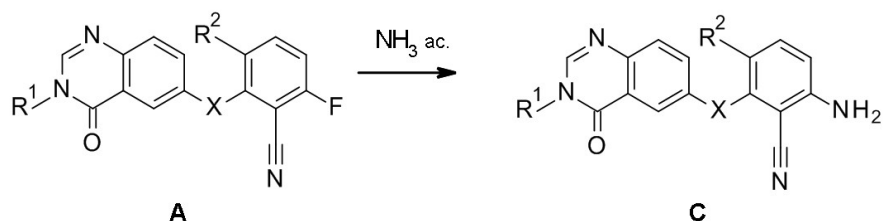
Esquema 3.

Los Intermediarios **A** en donde X = O se pueden preparar mediante la condensación de ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico y *N*-alquilformamidas **G**, por ejemplo, al calentar en ausencia de solvente, para obtener 6-hidroxi-quinazolin-4-onas **H**, que pueden reaccionar con fluorobenzonitrilos **I** en presencia de una base, tal como NaH o Cs_2CO_3 , en un solvente, tal como DMF o NMP (Esquema 4).



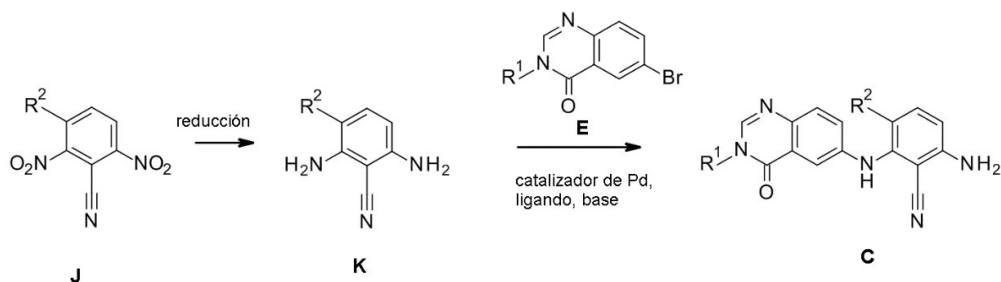
Esquema 4.

Los Intermediarios **C** se pueden preparar mediante la reacción de Intermediarios **A** con amoníaco acuoso en un solvente, tal como 2-propanol (Esquema 5).



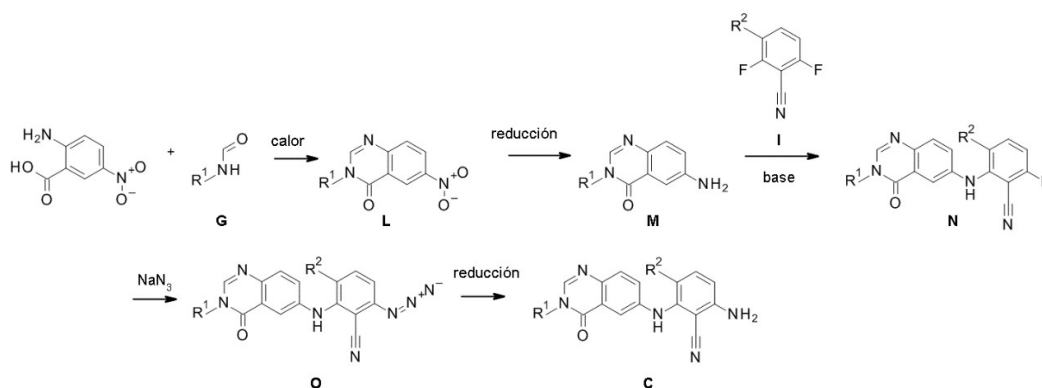
Esquema 5.

Los Intermediarios **C** en donde X = NH se pueden preparar mediante la reducción de 2,6-dinitrobenzonitrilos **J** con un agente reductor, tal como hierro, en HCl acuoso en un solvente, tal como una mezcla de metanol y dioxano, para proporcionar 2,6-diaminobenzonitrilos **K**. La posterior reacción con 6-bromoquinazolin-4-onas **E** en presencia de un catalizador, tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), un ligando, tal como BippyPhos, y una base, tal como Cs_2CO_3 , en un solvente, tal como dioxano, proporciona Intermediarios **C** (Esquema 6).



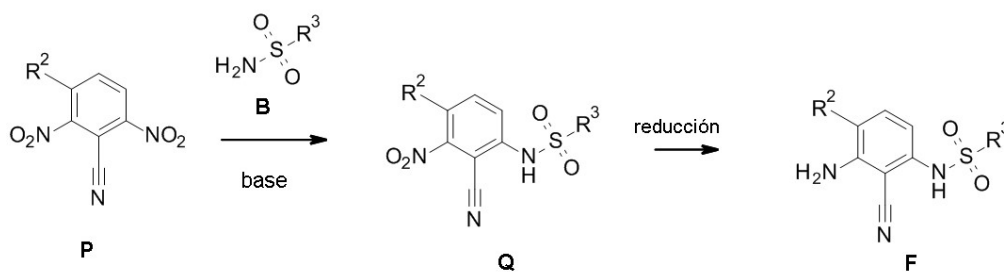
Esquema 6.

Los Intermediarios **C** en donde X = NH también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7. Ácido 2-amino-6-nitrobenzoico y una *N*-alquilformamida **G** se condensan para formar 6-nitroquinazolin-4-onas **L**, por ejemplo, al calentar en ausencia de un solvente, que se reduce luego a la 6-aminoquinazolin-4-ona **M**, por ejemplo, usando hidrógeno y un catalizador (tal como paladio sobre carbón) en un solvente, tal como una mezcla de metanol y ácido acético. La reacción con fluorobenzonitrilos **I** en presencia de una base, tal como ter-butóxido de potasio, en un solvente, tal como DMSO, proporciona Intermediarios **N**. La reacción con una sal de azida, tal como NaN_3 , en un solvente, tal como DMF, proporciona azidas **O**, que pueden reducirse a la amina **C** (por ejemplo, usando el procedimiento descrito en Pei y Wickham, *Tetrahedron Lett.* (1993), 34, 7509-7512).



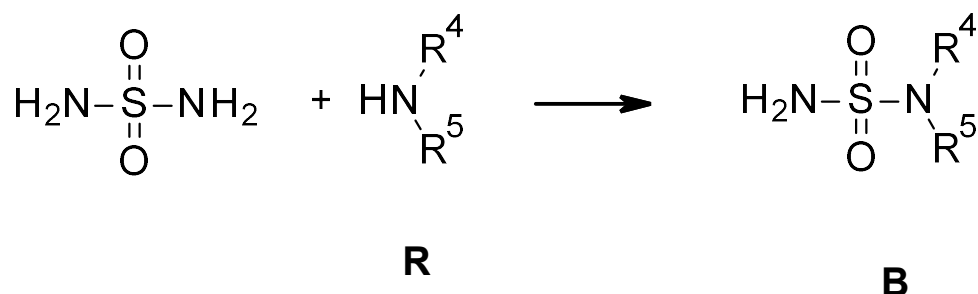
Esquema 7.

Los Intermediarios **F** se pueden preparar mediante el tratamiento de 2,6-dinitrobenzonitrilo **P** con sulfonamidas o sulfamidas **B** en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3 , en un solvente, tal como DMF. Los compuestos nitro **Q** resultantes se pueden reducir, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador, tal como $\text{Pd}(\text{OH})_2$, en un solvente, tal como una mezcla de metanol y THF (Esquema 8).



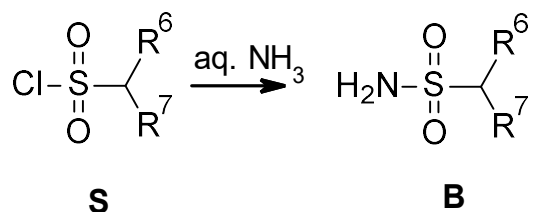
Esquema 8.

Los Intermediarios **B**, en donde R^3 es del tipo NR^4R^5 (es decir, sulfamidas), en caso de no estar disponibles en el comercio, se pueden preparar a partir de la reacción de diamida sulfúrica con una amina **R** en dioxano, en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina (Esquema 9).



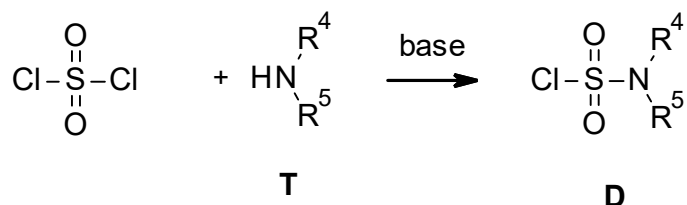
Esquema 9.

Los Intermediarios **B**, en donde R^3 es del tipo CHR^6R^7 (es decir, sulfonamidas), en caso de no estar disponibles en el comercio, se pueden preparar a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo **S** mediante reacción con amoníaco acuoso (Esquema 10).



Esquema 10.

Los Intermediarios **D**, en donde R^3 es del tipo NR^dR^e (es decir, cloruros de sulfamoilo), en caso de no estar disponibles en el comercio, se pueden preparar a partir de una amina secundaria **T** y dicloruro de sulfuorilo en presencia de una base, tal como DIPEA, en un solvente, tal como DCM (Esquema 11).



Esquema 11.

Cabe destacar que el compuesto de la Fórmula (I) en la presente invención se puede derivatizar en grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de volver a convertirse en el compuesto de origen *in vivo*.

La invención también se refiere en particular a:

Un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para usar como sustancia terapéuticamente activa;

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un portador terapéuticamente inerte;

Un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento o la profilaxis de un cáncer;

Un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento o la profilaxis de cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC);

El uso de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o la profilaxis de cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC;

El uso de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC; y

Un método para el tratamiento o la profilaxis de cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita.

Una forma de realización de la invención se refiere al compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular, tipos de cáncer impulsados por mutante de BRAF, más en particular, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC.

Una forma de realización de la invención se refiere al compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para la

fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular, tipos de cáncer impulsados por mutante de BRAF, más en particular, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC.

Una forma de realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una forma de realización de la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular tipos de cáncer impulsados por mutante de BRAF, más en particular, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita.

Una forma de realización de la invención se refiere al compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, para usar como un medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con cáncer impulsado por mutante de BRAF, más en particular, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, melanoma o NSCLC, que comprende determinar el estado de mutación de BRAF en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, a dicho paciente.

Además, la invención incluye todos los sustituyentes en su correspondiente forma deuterada, cuando corresponda, del compuesto de la Fórmula (I).

Una forma de realización de la invención se refiere al compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde al menos un sustituyente comprende al menos un radioisótopo. Los ejemplos particulares de radioisótopos son ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C y ^{18}F .

Asimismo, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes así como sus solvatos, cuando corresponda, del compuesto de la Fórmula (I).

El compuesto de la Fórmula (I) puede contener uno o más centros asimétricos y, por lo

tanto, se puede presentar como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pueden presentar centros asimétricos adicionales según la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá, independientemente, dos isómeros ópticos, y se prevé que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en las mezclas y compuestos puros o parcialmente purificados se incluyen dentro de la presente invención. La presente invención abarca todas las formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en el estado de la técnica mediante la modificación adecuada de la metodología divulgada en la presente. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, de ser necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de manera que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, tales como acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, y luego separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándares, tales como cristalización fraccionaria o cromatografía.

En las formas de realización, en donde se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, "enantiómero ópticamente puro" significa que el compuesto contiene > 90 % en peso del isómero deseado, en particular, > 95 % en peso del isómero deseado, o más en particular, > 99 % en peso del isómero deseado, en donde el porcentaje en peso es en función del peso total de los isómeros del compuesto. Los compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos se pueden preparar mediante síntesis quiralmente selectiva o mediante separación de enantiómeros. La separación de enantiómeros se puede llevar a cabo en el producto final o, de manera alternativa, en un intermediario adecuado.

Además, una forma de realización de la presente invención proporciona el compuesto de la Fórmula (I) como se describe en la presente, cuando se fabrica de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos.

Procedimientos de ensayo

Materiales

Medio rojo sin fenol DMEM enriquecido con L-glutamina se adquirió de (Thermo Fisher Scientific). Suero bovino fetal (FBS) se adquirió de VWR. Kit ERK fosfo-T202 /Y204 avanzado de 10.000 pruebas se adquirió de Cisbio cat. N.º 64AERPEH. Células A375 y HCT116 se obtuvieron originalmente de ATCC y se depositaron en el repositorio Roche. Microplacas de 384 cavidades se adquirieron de Greiner Bio-one, 384 cavidades, (con tapa, HiBase, volumen bajo, cat. 784-080).

Ensayo HTRF para determinación P-ERK en células A375 o HCT116

A375 es un modelo de cáncer celular que expresa BRAF con mutación de V600E, y HCT116 es un modelo de cáncer celular que expresa BRAF WT. La primera generación de inhibidores de BRAF, por ejemplo, dabrafenib, induce un efecto paradójico sobre las células tumorales dado que inhiben el crecimiento de células con BRAF con mutación de V600E (por ejemplo, A375), mientras que activan el crecimiento de células con BRAF WT (por ejemplo, HCT 116). La fosforilación de ERK 1,2 (miembro terminal de la cascada de fosforilación de la vía MAPK) se informa en adelante como una lectura principal para el estado de activación de la vía MAPK.

Antes del ensayo, las líneas de células A375 y HCT116 se conservan en medio rojo sin fenol DMEM enriquecido con 10 % de suero bovino fetal (FBS). Luego del tratamiento del compuesto, los niveles P-ERK se determinan midiendo la señal de fluorescencia FRET mediante unión selectiva de 2 anticuerpos proporcionados en el kit mencionado (Cisbio cat. N.º 64AERPEH) sobre proteína ERK cuando se fosforila en Thr202/Tyr204. Brevemente, 8000 células/cavidad en 12 µl de medio/cavidad se colocan en la placa de 384 cavidades y se mantienen durante la noche en la incubadora (a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO₂), al día siguiente la placa se trata por duplicado con los compuestos de prueba, dabrafenib y PLX8394 (los dos últimos como controles) en las siguientes concentraciones de fármaco finales: 10 µM-3 µM-1 µM-0,3 µM-0,1 µM-0,03 µM-0,01 µM-0,003 µM-0,001 µM, en donde todas las cavidades se someten a normalización de DMSO, y se lleva a cabo incubación del fármaco durante 1 hora. Luego, 4 µl de un amortiguador de lisis 4X suministrado con el kit se agregan a las cavidades. Luego, la placa se centrifuga durante 30 segundos (300 rcf) y se incuba en un agitador de placas durante 1 h a rt.

Al final de la incubación, 4 de μl /cavidad de solución de anticuerpo P-ERK avanzado (preparada de acuerdo con las instrucciones del fabricante) y luego 4 μl /cavidad de solución de anticuerpo P-ERK criptato (preparada de acuerdo con las instrucciones del fabricante) (Cisbio cat. N.º 64AERPEH) se agregan a cavidades de prueba.

A fin de permitir una adecuada normalización de datos, las cavidades de control no tratadas con fármacos indicadas en la tabla a continuación se incluyen siempre en cada placa (de acuerdo con las instrucciones del fabricante):

Composiciones por cavidad de p-ERK HTRF (μl):

Ctrl. neg.	Ctrl. pos.	Ctrl. neu.	Comp.	Blanco	
-	-	12	12	12	Células
12	-	-	-	-	Medio
-	-	-	<0,05	-	Comp.
-	16	-	-	-	lisado de control (listo para usar)
4	-	4	4	4	amortiguador de lisis 4X
4	4	4	4	-	solución de anticuerpo P-ERK avanzado
-	-	-	-	4	solución de anticuerpo p-ERK1/2 criptato avanzado
20	20	20	20	20	Volumen total en la cavidad

Luego, la placa se centrifuga a 300 rcf durante 30 segundos, se sella para evitar la evaporación y se incuba durante la noche en la oscuridad a temperatura ambiente.

Luego, la placa se analiza, y los valores de emisión de fluorescencia se recolectan a través de un aparato Pherastast FSX (BMG Labtech) a 665 y 620 nM.

Los valores de fluorescencia obtenidos se procesan de acuerdo con la fórmula

Relación=Señal(620 nm)/Señal(625 nm)*10000, luego el promedio de la relación en el blanco se sustrae a todos los valores.

Los datos se normalizan en el caso de células A375 (inhibición de BRAF) considerando el promedio de la relación (blanco sustraído) derivada por medio de células tratadas solo con DMSO como 100 % y considerando el promedio de la relación (blanco sustraído) derivada por medio de 10 uM de células tratadas con dabrafenib como 0 %. La media de los puntos normalizados se ajusta con una curva sigmoidea y se determina la IC50.

Los datos se normalizan en el caso de células HCT116 (activación de BRAF) considerando el promedio de la relación (blanco sustraído) derivada por medio de células tratadas solo con DMSO como 0 % y considerando el promedio de la relación (blanco sustraído) derivada por células tratadas con dabrafenib en la concentración que proporciona la mayor señal como 100 %. Los puntos individuales se ajustan con una curva sigmoidea o acampanada, y se determina el porcentaje de activación comparado con la activación máxima mediada por dabrafenib. La EC50 es la concentración en la que la que se obtiene una activación igual al 50 % del máximo alcanzado por dabrafenib.

En caso de que la activación no alcance el 50 % del máximo alcanzado por dabrafenib, el cálculo de EC50 no aplica.

El porcentaje de máximo efecto inductor de la paradoja de dabrafenib se determina al evaluar el porcentaje en el que el compuesto de prueba induce su máxima señal P-ERK como porcentaje de la mayor señal producida por dabrafenib dentro del rango de dosis evaluado.

Ejemplo	Kd (µM)		
	BRAF (V600E)	BRAF	CRAF
1	0,0034	0,0016	0,0063
2	0,0368	0,0304	0,0054
3	0,0063	0,01	0,0094

4	0,0046	0,0021	0,0016
5	0,0323	0,0106	0,0072
6	0,0026	0,0016	0,0011
7	0,0045	0,0089	0,0089
8	0,0070	0,0033	0,0018
9	0,0040	0,0024	0,0008
10	0,0144	0,0039	0,0068
11	0,0265	0,0116	0,0523
12	0,0075	0,0020	0,0098
13	0,0100	0,0043	0,0068
14	0,0007	0,0014	0,0015
15	0,0009	0,0004	0,0008
16	0,0019	0,0010	0,0007
17	0,0043	0,0017	0,003
AR-25	0,0001	0,0002	0,0003
AR-30	0,1740	0,5040	0,8220
AR-31	0,0459	0,1190	0,1903

Tabla 1: Los Ejemplos 1 a 17 tienen alta afinidad por quinasas RAF.

Ejemplo	IC₅₀ de pERK (nM)	EC₅₀ de p-ERK (nM)	Porcentaje de máximo efecto inductor de la paradoja de dabrafenib
		Conc. en la que el compuesto induce una activación de p-ERK del 50 % de la inducida por dabrafenib (inductor de paradoja de control positivo)	
	A375	HCT-116	
1	5,5	>1000	56
2	28,6	>1000	69
3	14,8	>1000	61
4	34,3	714	65
5	52,5	>1000	61
6	17,1	648	59
7	26,2	No aplicable	32
8	5,3	412	63
9	13,9	No aplicable	44
10	8,8	No aplicable	21
11	19,7	>1000	61
12	9,2	No aplicable	49
13	14,8	>1000	67
14	13,7	204	74
15	1,6	172	63

16	2,3	152	70
17	2,6	970	71
AR-25	1,1	9,6	103
AR-30	406	>1000	59
AR-31	311	>1000	51

Tabla 2: Los resultados de la Tabla 2 demuestran que los compuestos de la invención rompen la activación de RAF paradójica en células cancerosas HCT-116 que expresan BRAF WT. Al compararse con dabrafenib o con AR-25, el máximo efecto inductor de la paradoja se reduce sustancialmente en más de 25 % para todos los ejemplos.

WO2012/118492 divulga compuestos AR-25 de referencia, como ejemplo, 25, AR-30 como ejemplo 30 y AR-31 como ejemplo 31.

El compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, puede usarse como un medicamento (por ejemplo, en forma de una preparación farmacéutica). La preparación farmacéutica puede administrarse internamente, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grajeas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (por ejemplo, en forma de atomizadores nasales), rectal (por ejemplo, en forma de supositorios) u ocular tópica (por ejemplo, en forma de soluciones, pomadas, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, la administración también puede efectuarse por vía parenteral, tal como intramuscular, intravenosa o intraocular (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables estériles).

El compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, puede procesarse con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grajeas, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., pueden usarse, por ejemplo, como adyuvantes para comprimidos, grajeas y cápsulas de gelatina dura.

Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

Los adyuvantes adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, ciclodextrinas, manitol o muchos otros portadores y excipientes conocidos en el estado de la técnica.

Asimismo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, sin duda, se ajustará a las necesidades individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosis diaria de alrededor de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente alrededor de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, alrededor de 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en cantidades iguales, de resultar adecuado. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener 0,001 % a 15 % en peso de medicamento y la dosis necesaria, que puede ser entre 0,1 y 25 mg puede administrarse mediante una dosis única por día o por semana, o mediante dosis múltiples (2 a 4) por día, o por medio de múltiples dosis por semana. Sin embargo, cabe destacar que los límites mínimos o máximos estipulados en la presente pueden excederse cuando se indica.

Composiciones farmacéuticas

El compuesto de la Fórmula (I), o una sal de este farmacéuticamente aceptable, puede usarse como sustancia terapéuticamente activa, por ejemplo, en forma de una preparación farmacéutica. La preparación farmacéutica se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de

gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

El compuesto de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con un portador farmacéuticamente inerte, inorgánico u orgánico para la producción de una preparación farmacéutica. La lactosa, el almidón de maíz o derivados de este, talco, ácidos esteáricos o sus sales, y similares, se pueden usar, por ejemplo, como portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo, según la naturaleza de la sustancia activa, generalmente no se requieren portadores en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Asimismo, la preparación farmacéutica puede contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen el compuesto de la Fórmula (I) o una sal de este farmacéuticamente aceptable y un portador terapéuticamente inerte también se proporcionan en la presente invención, dado que es un proceso para su producción, que comprende incluir uno o más compuestos de la Fórmula (I) y/o sales de estos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas diferentes, en una forma de administración galénica junto con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso en particular. En el caso de administración oral, la dosis para adultos puede variar de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de la Fórmula general (I) o de la cantidad correspondiente de una sal de aquel farmacéuticamente aceptable. La dosis diaria se puede administrar como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior también se puede exceder cuando

es indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan, sino que sirven meramente como representación de esta. De manera conveniente, las preparaciones farmacéuticas contienen alrededor de 1-500 mg, en particular, 1-100 mg, de un compuesto de la Fórmula (I). Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

Se fabrican comprimidos con la siguiente composición de manera habitual:

Ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de la Fórmula (I)	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Tabla 1: posible composición del comprimido

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Agregar el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas con la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de la Fórmula (I)	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Tabla 2: posible composición de ingredientes de cápsula

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Agregar ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Cargar en una cápsula adecuada.

El compuesto de la Fórmula (I), lactosa y almidón de maíz se mezclan, en primer lugar, en una mezcladora y luego en una máquina de desmenuzamiento. La mezcla regresa a la mezcladora; el talco se agrega a esta y se mezcla exhaustivamente. La mezcla se carga con una máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda con la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de la Fórmula (I)	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 3: posible composición de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
85 % de glicerol	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Tabla 4: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

El compuesto de la Fórmula (I) se disuelve en una fundición tibia de los otros ingredientes, y la mezcla se carga en cápsulas de gelatina blanda de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios con la siguiente composición:

Ingrediente	mg/sup.
Compuesto de la Fórmula (I)	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

Tabla 5: posible composición de supositorio

Procedimiento de fabricación

La masa de supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla exhaustivamente y se enfría hasta 45 °C. Luego, el compuesto en polvo fino de la Fórmula (I) se agrega a esta y se agita hasta que se dispersa por completo. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de tamaño adecuado, se deja enfriar; luego, los supositorios se retiran de los moldes y se envasan de manera individual en papel encerado o papel de aluminio.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones de inyección con la siguiente composición:

Ingrediente	mg/solución de inyección.
Compuesto de la Fórmula (I)	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	cantidad suficiente hasta pH 5,0
agua para soluciones de inyección	hasta 1,0 ml

Tabla 6: posible composición de solución de inyección

Procedimiento de fabricación

El compuesto de la Fórmula (I) se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua

para inyección (parte). El pH se ajusta hasta 5,0 mediante ácido acético. El volumen se ajustó hasta 1,0 ml mediante adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtró, se cargó en viales usando un excedente adecuado y se esterilizó.

Ejemplo E

Se fabrican envases flexibles con la siguiente composición:

Ingrediente	mg/sachet
Compuesto de la Fórmula (I)	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetil celulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Tabla 7: posible composición del envase flexible

Procedimiento de fabricación

El compuesto de la Fórmula (I) se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes, y se carga en envases flexibles.

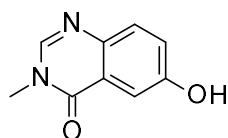
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo ilustrativo de la invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino como representación de esta.

Abreviaturas

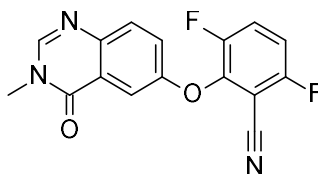
AcOH = ácido acético; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina; DMAP = dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; ESI = ionización por electrospray; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; GTP = guanosina trifosfato; HATU = hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio; HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución; MeOH = metanol; MS = espectrometría de masas; NMP = N-metil-2-pirrolidona; RMN = resonancia magnética nuclear; rt = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; TRIS = tris(hidroximetil)aminometano.

Intermediario I1: 6-hidroxi-3-metil-quinazolin-4-ona



Ácido 2-amino-5-hidroxibenzoico (10 g, 65,3 mmol, Eq: 1,0) y *N*-metilformamida (30 g, 29,9 ml, 503 mmol, Eq: 7,7) se calentaron a 145 °C durante 21 h 45 min, luego se enfriaron hasta rt. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de H₂O y se agitó a rt durante 20 min. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El sólido marrón claro se lavó 3 × con 20 ml de agua. El sólido se absorbió en tolueno y se evaporó hasta secarse (3 ×). El sólido se secó al vacío a 40 °C durante la noche en alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (10,3 g, 89 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 177,1 [M+H]⁺.

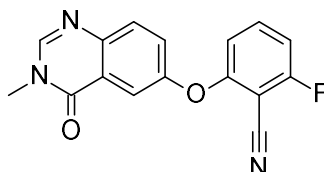
Intermediario I2: 3,6-difluoro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo



Carbonato de cesio (3,22 g, 9,79 mmol, Eq: 1,15) se agregó a rt a una solución de **I1** (1500 mg, 8,51 mmol, Eq: 1) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a rt, luego 2,3,6-trifluorobenzonitrilo (1,47 g, 1,08 ml, 9,37 mmol, Eq: 1,1) se agregó. Después de 1 h, la reacción se enfrió en hielo y se diluyó con agua (120 ml). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua helada (100 ml) y

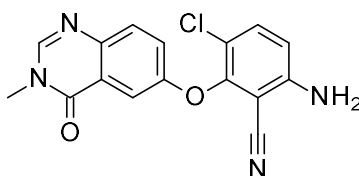
heptano (100 ml) y se secó por succión. El sólido se absorbió en tolueno y se evaporó hasta secarse (3 ×), luego se secó durante la noche al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (2,58 g, 97 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 314,1 $[M+H]^+$.

Intermediario I3: 2-fluoro-6-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo

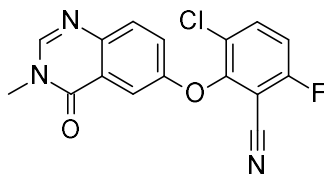


NaH (60 % en aceite mineral, 285 mg, 6,53 mmol, Eq: 1,15) se agregó a 0 °C a una solución de **I1** (6-hidroxi-3-metilquinazolin-4-ona) (1,00 g, 5,68 mmol, Eq: 1,0) en DMF (15 ml). El baño de enfriamiento se retiró, y la reacción se agitó a rt durante 15 min. La reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C, y 2,6-difluorobenzonitrilo (790 mg, 5,68 mmol, Eq: 1,0) en DMF (2,5 ml) se agregó. La reacción se calentó hasta rt y se agitó en argón durante 2 h. Después de 2 h, la reacción se enfrió en hielo, y se agregó agua (100 ml). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, y se lavó con agua y heptanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (1,62 g, 93 % de pureza, 90 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 296,1 $[M+H]^+$.

Intermediario I4: 6-amino-3-cloro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo



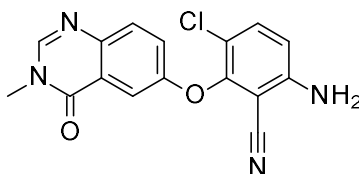
Etapas 1: 3-cloro-6-fluoro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo



3-cloro-2,6-difluorobenzonitrilo (200 mg, 1,15 mmol, Eq: 1,0), **I1** (6-hidroxi-3-

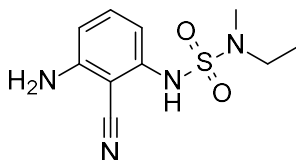
metilquinazolin-4-ona) (203 mg, 1,15 mmol, Eq: 1,0) y K_2CO_3 (319 mg, 2,3 mmol, Eq: 2,0) en NMP (1,15 ml) se calentaron a 100 °C durante 14 h, luego se enfriaron hasta rt. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (20 g de sílice, 50-100 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (231 mg, 100 % de pureza, 61 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 330,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: 6-amino-3-cloro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo

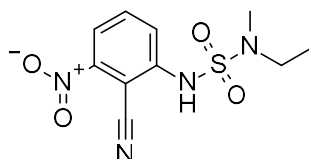


3-cloro-6-fluoro-2-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-benzonitrilo (550 mg, 1,67 mmol, Eq: 1,0), hidróxido de amonio (25 % en agua, 2,7 g, 3 ml, 77 mmol, Eq: 46,2) y 2-propanol (3 ml) se calentaron en un vial sellado con irradiación de microondas durante 25 min a 160 °C. La reacción se enfrió hasta rt, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, isopropanol y dietiléter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (426 mg, 96 % de pureza, 78 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 327,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario I5: 1-amino-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]benceno



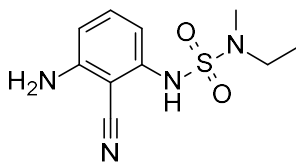
Etapla 1: 2-ciano-1-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-3-nitro-benceno



2,6-dinitrobenzonitrilo (1,46 g, 7,56 mmol, Eq: 1,1) se disolvió en DMF (15 ml). Cs_2CO_3

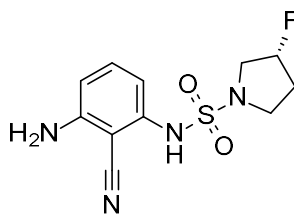
(2,46 g, 7,56 mmol, Eq: 1,1) y [metil(sulfamoil)amino]etano (1 g, 6,87 mmol, Eq: 1,0) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 65 °C, luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en 2-metil-THF y se lavó con solución de agua-salmuera, y la capa acuosa se extrajo 2 × con 2-metil-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 0-100 % de EtOAc en DCM) proporcionó el compuesto del título como un aceite viscoso rojo claro (720 mg, 77 % de pureza) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z*: 285,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: 1-amino-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]benceno

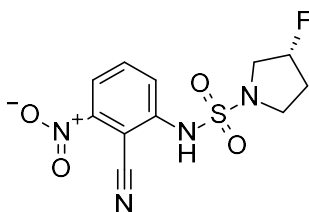


1-amino-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]benceno (703 mg, 1,9 mmol, Eq: 1,0) se disolvió en MeOH (17 ml) y THF (7 ml), luego Pd(OH)₂ (catalizador de Pearlman, 26,7 mg, 190 μmol, Eq: 0,1) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a rt. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró en un filtro Whatman Spartan 30/0,45 RC, y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (80 g de sílice, 0-68 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja viscoso (457 mg, 100 % de pureza, 27 % de rendimiento en dos etapas). MS (ESI) *m/z*: 255,1 [M+H]⁺.

Intermediario 16: (3*R*)-*N*-(3-amino-2-ciano-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

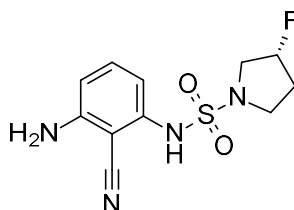


Etapas 1: (3*R*)-*N*-(2-ciano-3-nitro-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida

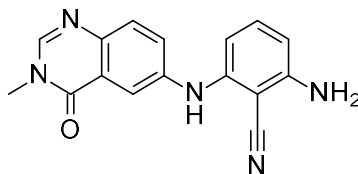


2,6-dinitrobenzonitrilo (900 mg, 4,66 mmol, Eq: 1,0) se disolvió en DMF (10 ml). Cs_2CO_3 (2,28 g, 6,99 mmol, Eq: 1,5) y **19** (1,18 g, 6,99 mmol, Eq: 1,5) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C, luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en 2-metil-THF y se lavó con solución acuosa de NH_4Cl , y la capa acuosa se extrajo 1 × con 2-metil-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 0-100 % de EtOAc en DCM) proporcionó el compuesto del título como un aceite viscoso rojo claro (795 mg). MS (ESI) m/z : 315,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

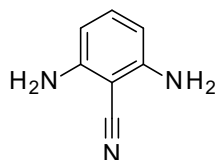
Etapas 2: (3*R*)-*N*-(3-amino-2-ciano-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida



(3*R*)-*N*-(2-ciano-3-nitro-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida (751 mg, 2,39 mmol, Eq: 1,0) se disolvió en MeOH (13 ml) y THF (6 ml), luego $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (catalizador de Pearlman, 33,6 mg, 239 μmol , Eq: 0,1) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a rt. Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró en un filtro Whatman Spartan 30/0,45 RC, y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (80 g de sílice, 0-79% de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja viscoso (560 mg, 100 % de pureza, 42 % de rendimiento en dos etapas). MS (ESI) m/z : 285,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

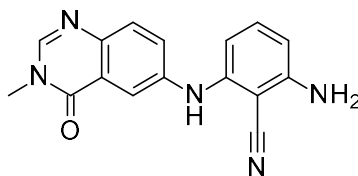
Intermediario 17: 2-amino-6-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo

Etapa 1: 2,6-diaminobenzonitrilo



2,6-dinitrobenzonitrilo (3 g, 15,5 mmol, Eq: 1,0) se disolvió en una mezcla de metanol (60 ml) y dioxano (35 ml). La reacción se calentó hasta 75 °C, luego HCl (acuoso al 37 %, 11 g, 9,29 ml, 111 mmol, Eq: 7,16) se agregó por goteo, luego hierro (2,78 g, 49,7 mmol, Eq: 3,2) se agregó en 4 porciones durante 8 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 64 °C, luego se concentró al vacío. El residuo se absorbió en 2-metil-THF y hielo, y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. Ambas capas se filtraron, y la capa acuosa se volvió a extraer con 2-metil-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (80 g de sílice, DCM) proporcionó el compuesto del título (268 mg, 13 % de rendimiento) junto con 2-amino-6-nitro-benzonitrilo (465 mg, 18 % de rendimiento). 2,6-diaminobenzonitrilo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,55 (s, 4 H) 5,89 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H) 6,89 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H). 2-amino-6-nitro-benzonitrilo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,74 (br s, 2 H) 7,20 (dd, *J*=8,3, 1,0 Hz, 1 H) 7,40 - 7,55 (m, 2 H).

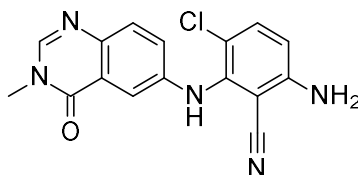
Etapa 2: 2-amino-6-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



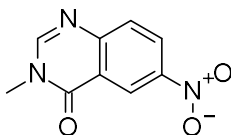
6-bromo-3-metilquinazolin-4(3H)-ona (200 mg, 820 μmol, Eq: 1,0) y 2,6-

diaminobenzonitrilo (109 mg, 820 μmol , Eq: 1,0) se disolvieron en dioxano (10 ml), luego Cs_2CO_3 (809 mg, 2,46 mmol, Eq: 3,0) se agregó. La mezcla de reacción se purgó con argón, luego BippyPhos (25,7 mg, 49,2 μmol , Eq: 0,06) y aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (26 mg, 24,6 μmol , Eq: 0,03) se agregaron. La reacción se volvió a purgar con argón, y el vial se cerró. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 9,5 h. La mezcla de reacción se absorbió en 15 ml de 2-metil-THF y hielo, y se lavó con 4 ml de ácido cítrico acuoso al 1 %. La capa acuosa se volvió a extraer con 1 $\times$ 15 ml de 2-metil-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 0-100 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (21 mg, 97 % de pureza, 8,6 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 292,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 18: 6-amino-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo

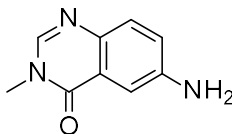


Etapas 1: 6-nitro-3-metil-quinazolin-4-ona



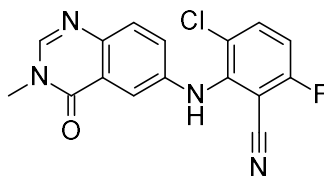
Ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (5 g, 27,5 mmol, Eq: 1,0) y *N*-metilformamida (15,2 g, 15 ml, 257 mmol, Eq: 9,35) se calentaron durante 4 h a 180 °C en un tubo sellado. Luego, la reacción se enfrió hasta rt y se vertió en agua helada (150 ml). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con más agua helada. El sólido se concentró dos veces hasta secarse a partir de tolueno, luego se secó adicionalmente en alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo-marrón (3,17 g, 56 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 206,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 6-amino-3-metil-quinazolin-4-ona



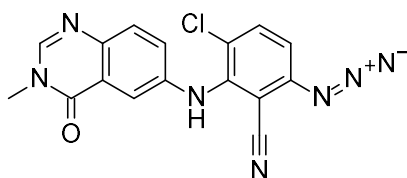
3-metil-6-nitroquinazolin-4-ona (1,00 g, 4,87 mmol, Eq: 1,0) se suspendió en metanol (25 ml) y AcOH (1 ml). Paladio sobre carbón (10 % en peso de Pd, 100 mg, 940 μ mol, Eq: 0,193) se agregó, y la reacción se agitó a rt en un globo de hidrógeno. Después de 14 h, la reacción se filtró a través de Celite (eluyente MeOH), y se concentró al vacío. El residuo se concentró dos veces a partir de tolueno, luego se secó adicionalmente en alto vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (821 mg, 96 % de rendimiento). El material se usó sin purificación adicional, pero puede purificarse adicionalmente mediante recristalización a partir de agua en ebullición, lavando con las agujas marrón oscuro resultante con agua fría, isopropanol y dietiléter. MS (ESI) m/z: 176,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-cloro-6-fluoro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



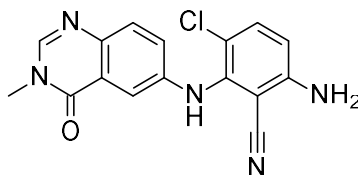
6-amino-3-metilquinazolin-4-ona (200 mg, 1,14 mmol, Eq: 1,0) y 3-cloro-2,6-difluorobenzonitrilo (198 mg, 1,14 mmol, Eq: 1,0) se disolvieron en DMSO (3 ml). ter-butóxido de potasio (141 mg, 1,26 mmol, Eq: 1,1) se agregó y la reacción se agitó a rt durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 × con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (24 g, 0-5 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (108 mg, 29 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 329,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-azido-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



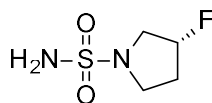
3-cloro-6-fluoro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo (320 mg, 973 μmol , Eq: 1,0), azida de sodio (75,9 mg, 1,17 mmol, Eq: 1,2) y DMF seca (4 ml) se agitaron a 120 °C durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y luego se diluyó con agua y se extrajo 2 $\times$ con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (372 mg, 92 % de pureza, cuant.). MS (ESI) m/z: 352,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: 6-amino-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo



A una solución de 6-azido-3-cloro-2-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]benzonitrilo (372 mg, 1,06 mmol, Eq: 1) en 2-propanol (10 ml) se agregó trietilamina (214 mg, 295 μl , 2,12 mmol, Eq: 2), 1,3-propanditiol (80,1 mg, 74,9 μl , 740 μmol , Eq: 0,7) y borohidruro de sodio (40 mg, 1,06 mmol, Eq: 1). La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche, luego se concentró al vacío. EtOAc y ácido cítrico (acuoso al 10 %) se agregaron al residuo, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo 2 $\times$ con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (345 mg, cuant.). MS (ESI) m/z: 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

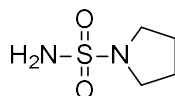
Intermediario 19: (3R)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



(R)-3-fluoropirrolidina clorhidrato (1,8 g, 14,3 mmol, Eq: 1,2) se agregó a una solución de diamida sulfúrica (1,148 g, 11,9 mmol, Eq: 1,0) y trietilamina (2,42 g, 3,33 ml, 23,9 mmol,

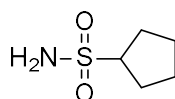
Eq: 2,0) en dioxano (10 ml). La reacción se agitó en un tubo sellado a 115 °C durante 15,5 h, luego se enfrió hasta rt y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 80 % de EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (1,82 g, 91 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 169,1 $[M+H]^+$.

Intermediario I10: pirrolidin-1-sulfonamida

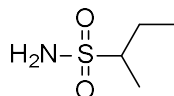


Pirrolidina (1,78 g, 2,07 ml, 25 mmol, Eq: 1,2) se agregó a una solución de diamida sulfúrica (2 g, 20,8 mmol, Eq: 1,0) en dioxano (20 ml). La reacción se agitó en un tubo sellado a 115 °C durante 15,5 h, luego se enfrió hasta rt y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 0-100 % de EtOAc en heptano) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2,5 g, 80 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 151,1 $[M+H]^+$.

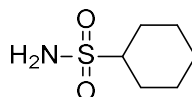
Intermediario I11: ciclopentansulfonamida



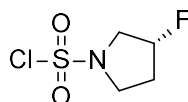
Cloruro de ciclopentansulfonilo (675 mg, 619 μ l, 4 mmol, Eq: 1,0) se agregó por goteo a rt a una solución de hidróxido de amonio (30-33 % en agua, 10,8 g, 12 ml, 92,5 mmol, Eq: 23,1). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a rt. Después de 20,5 h, HCl (acuoso al 25 %) se agregó por goteo hasta que el pH de la solución fue 7. La mezcla de reacción se extrajo 3 $\times$ con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron 1 $\times$ con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (658 mg, 91 % de pureza, 100 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 - 1,74 (m, 4 H) 1,76 - 1,95 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 6,69 (s, 2 H).

Intermediario I12: (RS)-butan-2-sulfonamida

Luego del procedimiento descrito para **I11**, el compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de butan-2-sulfonilo (626 mg, 4 mmol) como un aceite amarillo claro (397 mg, 73 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,06 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H) 1,41 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H) 1,49 - 1,68 (m, 1 H) 1,98 - 2,27 (m, 1 H) 2,85 - 3,12 (m, 1 H) 4,44 (br s, 2 H).

Intermediario I13: ciclohexansulfonamida

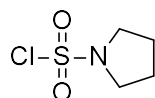
Luego del procedimiento descrito para **I11**, el compuesto del título se obtuvo a partir de cloruro de ciclohexansulfonilo (568 mg, 2,8 mmol) como un sólido blanco (371 mg, 81 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 - 1,41 (m, 5 H) 1,55 - 1,69 (m, 1 H) 1,72 - 1,86 (m, 2 H) 2,06 (br d, *J*=10,7 Hz, 2 H) 2,63 - 2,89 (m, 1 H) 6,61 (s, 2 H).

Intermediario I14: Cloruro de (R)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonilo

En un matraz de 4 cuellos de 500 ml (purgado con argón; equipado con un termómetro y embudo de embebido) (*R*)-3-fluoropirrolidina clorhidrato (7 g, 55,7 mmol, Eq: 1,0) se combinó con DCM (200 ml) en un flujo constante de argón. DIPEA (21,6 g, 29,2 ml, 167 mmol, Eq: 3,0) se agregó para proporcionar una solución amarillo claro, y la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C. Dicloruro de sulfurilo (15 g, 9,01 ml, 111 mmol, Eq: 2,0) en DCM (20 ml) se agregó lentamente a través de un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 h y luego se llevó hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada en un matraz de Erlenmeyer. La mezcla se transfirió en un embudo de separación y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (100

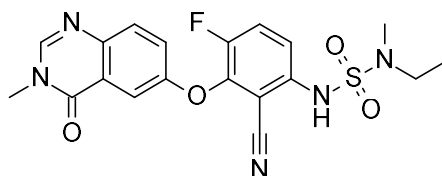
ml). Las capas acuosas se extrajeron con dos porciones más de DCM (80 ml cada una). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta secarse, luego se secaron en alto vacío durante 1 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (rendimiento de 11,0 g, cuant.) que se almacenó a 4 °C antes de usarse. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,97 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 - 3,92 (m, 4 H) 5,04 - 5,64 (m, 1 H)

Intermediario **I15**: cloruro de pirrolidin-1-sulfonilo



Luego del procedimiento descrito para el Intermediario **I14**, el compuesto del título se obtuvo a partir de pirrolidina (2,17 g, 2,5 ml, 30,4 mmol, Eq: 1,0) y dicloruro de sulfurilo (8,22 g, 4,92 ml, 60,9 mmol, Eq: 2,0) como un líquido marrón (4,4 g, 85 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,90 - 2,14 (m, 4 H) 3,36 - 3,63 (m, 4 H).

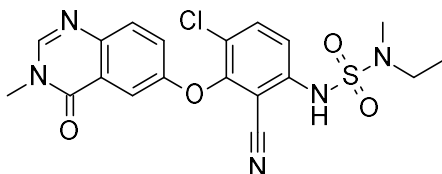
Ejemplo 1: 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



[metil(sulfamoil)amino]etano (185 mg, 1,34 mmol, Eq: 2,1) se disolvió en NMP (8 ml). A 0 °C NaH (60 % en aceite mineral, 61,3 mg, 1,4 mmol, Eq: 2,2) se agregó, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, luego una solución de **I2** (200 mg, 638 μmol , Eq: 1,0) en NMP (2 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta rt, y la mezcla de reacción se absorbió en 10 ml de NaOH acuoso 0,1 M, hielo y EtOAc. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con 2 M de HCl acuoso hasta pH 4 y se extrajo 2 $\times$ con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron 3 $\times$ con agua, 1 $\times$ con salmuera, luego se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se diluyó con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 0-100 % de EtOAc en heptano) proporcionó

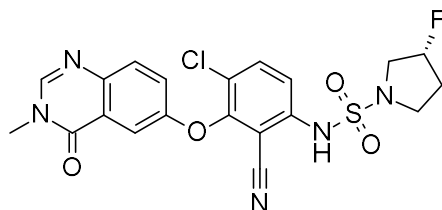
el compuesto del título como un sólido blanco (161 mg, 97 % de pureza, 57 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 432,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



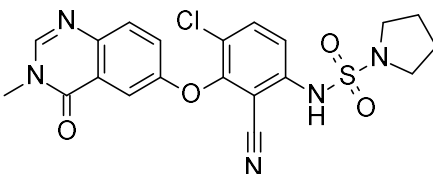
I4 (45 mg, 138 μ mol, Eq: 1,0) se disolvió en DCM (275 μ l) en un tubo sellable. Piridina (490 mg, 501 μ l, 6,2 mmol, Eq: 45), DMAP (1,68 mg, 13,8 μ mol, Eq: 0,1) y cloruro de N-etil-N-metil-sulfamoilo (65 mg, 413 μ mol, Eq: 3,0) se agregaron a rt. El tubo se selló y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 24 h, la reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con 10 % de ácido cítrico acuoso (2 $\times$ 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla cruda se cargó en seco en Isolute y se purificó mediante cromatografía flash (50-100 % de EtOAc en heptano). El material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido liofilizado incoloro (20 mg, 100 % de pureza, 32 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 448,2, 450,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3: (3R)-N-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



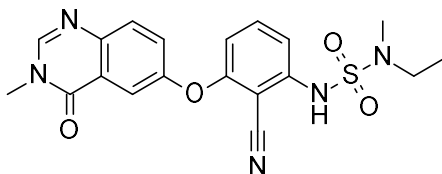
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I4** (55 mg, 168 μ mol, Eq: 1,0) y **I14** (129 mg, 688 μ mol, Eq: 4,1) como un sólido liofilizado blancuzco luego de purificación de HPLC de fase inversa (7 mg, 98 % de pureza, 8,5 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 478,0759 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: *N*-[4-cloro-2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



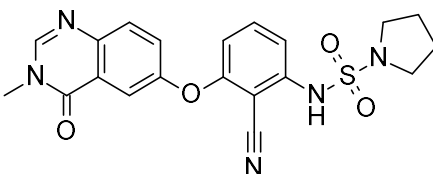
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I4** (100 mg, 306 μ mol, Eq: 1,0) y **I15** (156 mg, 918 μ mol, Eq: 3,0) como un sólido blancuzco luego de cromatografía flash ($_{1-6}$ % de MeOH en DCM) (25 mg, 98 % de pureza, 17 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 460,2, 462,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5: 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



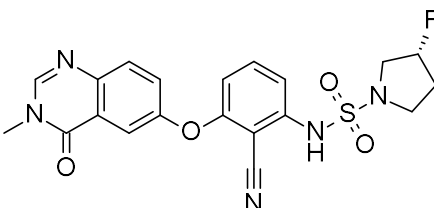
[metil(sulfamoil)amino]etano (98,3 mg, 711 μ mol, Eq: 2,1) se disolvió en DMF (4 ml). A 0 °C NaH (60 % en aceite mineral, 32,5 mg, 745 μ mol, Eq: 2,2) se agregó, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, luego **I3** (100 mg, 339 μ mol, Eq: 1,0) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 21 h, luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en NH_4Cl saturado acuoso (40 ml), y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante SFC proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (60 mg, 98 % de pureza, 42 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 414,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: *N*-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



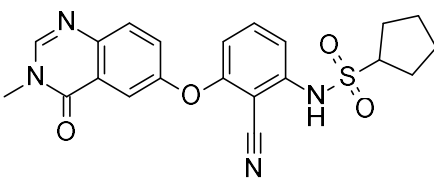
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I3** (100 mg, 339 μ mol, Eq: 1,0) y **I10** (107 mg, 711 μ mol, Eq: 2,1) como un sólido incoloro luego de purificación SFC (48 mg, 100 % de pureza, 33 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 426,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: (3R)-N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]-3-fluoro-pirrolidin-1-sulfonamida



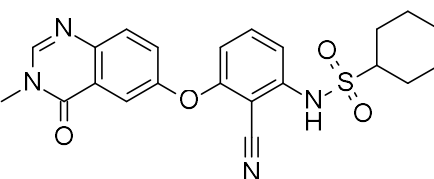
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I3** (100 mg, 339 μ mol, Eq: 1,0) y **I9** (120 mg, 711 μ mol, Eq: 2,1) como un sólido incoloro luego de purificación SFC (80 mg, 93% de pureza, 50% de rendimiento). MS (ESI) m/z : 444,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida



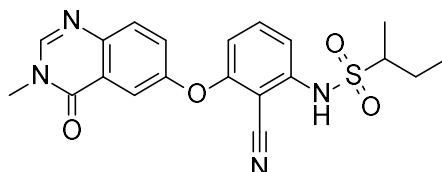
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I3** (75 mg, 254 μ mol, Eq: 1,0) y **I11** (79,6 mg, 533 μ mol, Eq: 2,1) como un sólido incoloro luego de purificación de HPLC de fase inversa (63 mg, 100 % de pureza, 58 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 425,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9: N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclohexansulfonamida



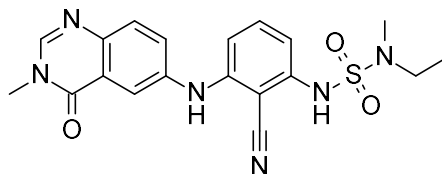
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I3** (75 mg, 254 μ mol, Eq: 1,0) y **I13** (87,1 mg, 533 μ mol, Eq: 2,1) como un sólido incoloro luego de purificación de HPLC de fase inversa (71 mg, 98% de pureza, 63% de rendimiento). MS (ESI) m/z : 439,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: (RS)-N-[2-ciano-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]butan-2-sulfonamida



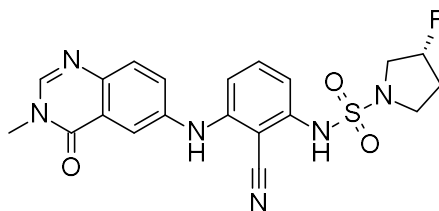
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I3** (75 mg, 254 μ mol, Eq: 1,0) y **I12** (73,2 mg, 533 μ mol, Eq: 2,1) como un sólido incoloro luego de purificación de HPLC de fase inversa (51 mg, 100 % de pureza, 49% de rendimiento). MS (ESI) m/z : 413,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11: 6-[2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxo-quinazolina



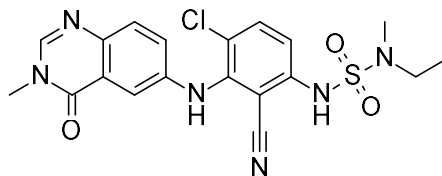
6-bromo-3-metilquinazolin-4(3H)-ona (21 mg, 86,1 μ mol, Eq: 1,0) y **I5** (21,9 mg, 86,1 μ mol, Eq: 1,0) se disolvieron en dioxano (1,6 ml) luego Cs_2CO_3 (85 mg, 258 μ mol, Eq: 3,0) se agregó. La mezcla de reacción se purgó con argón, luego BippyPhos (2,7 mg, 5,16 μ mol, Eq: 0,06) y aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (2,73 mg, 2,58 μ mol, Eq: 0,03) se agregaron. La reacción se volvió a purgar con argón, y el vial se cerró. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se absorbió en 15 ml de 2-metil-THF y hielo, y se lavó con 4 ml de ácido cítrico acuoso al 1 %. La capa acuosa se volvió a extraer con 1 $\times$ 15 ml de 2-metil-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de sílice, 100 % de EtOAc) y luego HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, 94 % de pureza, 53 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 413,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12: (3R)-N-[2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



I7 (20,5 mg, 70,4 μmol , Eq: 1,0) se disolvió en DCM (150 μl). A rt, piridina (256 mg, 260 μl , 3,24 mmol, Eq: 46), DMAP (877 μg , 7,04 μmol , Eq: 0,1) y **I14** (39,6 mg, 211 μmol , Eq: 3,0) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 21,5 h. La mezcla de reacción se absorbió en 2-metil-THF, hielo y 1 % de ácido cítrico acuoso. La capa acuosa se volvió a extraer 2 $\times$ con 2-metil-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se evaporó con gel de sílice hasta secarse y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (25 g de sílice, 100 % de EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,1 mg, 95 % de pureza, 16 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

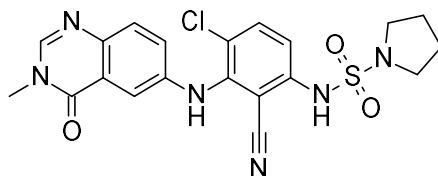
Ejemplo 13: 6-[6-cloro-2-ciano-3-[[etil(metil)sulfamoil]amino]anilino]-3-metil-4-oxoquinazolina



I8 (75 mg, 230 μmol , Eq: 1) se disolvió en piridina (1 ml) y DCM (1 ml) en un vial. Cloruro de etil(metil)sulfamoilo (90,7 mg, 576 μmol , Eq: 2,5) y DMAP (1,41 mg, 11,5 μmol , Eq: 0,05) en DCM (1 ml) se agregaron a la mezcla de reacción, y el vial se selló. La mezcla de reacción se agitó durante dos días a 60 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con DCM y se lavó 2 $\times$ con ácido cítrico (acuoso al 10 %). Las capas acuosas se extrajeron 2 $\times$ con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (12 g de sílice, 0-5 % de MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja (25 mg, 95 % de pureza, 24 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 447,1

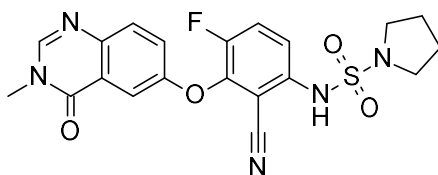
[M+H]⁺.

Ejemplo 14: *N*-[4-cloro-2-ciano-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)amino]fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



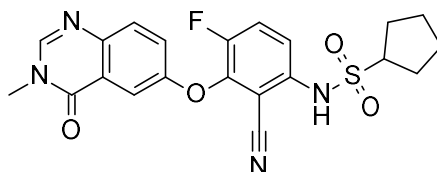
Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 13, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I8** (75 mg, 230 µmol, Eq: 1,0) y **I15** (122 mg, 576 µmol, Eq: 2,5) como un sólido blanco (10 mg, 100 % de pureza, 9 % de rendimiento) después de purificación de HPLC preparativa de fase inversa. MS (ESI) *m/z*: 459,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: *N*-[2-ciano-4-fluoro-3-[(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]pirrolidin-1-sulfonamida



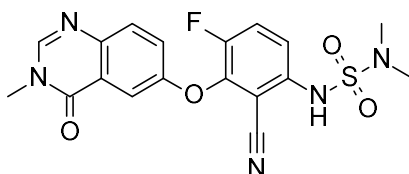
I10 (50,3 mg, 335 µmol, Eq: 2,1) y carbonato de cesio (114 mg, 351 µmol, Eq: 2,2) se combinaron en un tubo de reacción secado por calor. El tubo se estableció en una atmósfera de argón y se agregó DMF (456 µl). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 50 °C. Luego, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. **I2** (50 mg, 160 µmol, Eq: 1,0) en DMF (1,14 ml) se agregó. El tubo se selló y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se absorbió en NH₄Cl saturado acuoso (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 3 x 10 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con DCM y se transfirió a una columna. La purificación mediante cromatografía flash (12 g de sílice, 0-3 % de MeOH/DCM) proporcionó el compuesto del título (40 mg, 100 % de pureza, 56,5 % de rendimiento) como un sólido incoloro. MS (ESI) *m/z*: 444,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: *N*-[2-ciano-4-fluoro-3-(3-metil-4-oxo-quinazolin-6-il)oxi-fenil]ciclopentansulfonamida



Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 15, el compuesto del título se obtuvo a partir de **I11** (50 mg, 335 μmol , Eq: 2,1) y **I2** (50 mg, 160 μmol , Eq: 1,0) como un sólido incoloro (43 mg, 100 % de pureza, 61 % de rendimiento) luego de cromatografía flash y purificación SFC. MS (ESI) m/z : 443,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17: 6-[2-ciano-3-(dimetilsulfamoilamino)-6-fluoro-fenoxi]-3-metil-4-oxo-quinazolina



Luego del procedimiento descrito para el Ejemplo 15, el compuesto del título se obtuvo a partir de *N,N*-dimetilsulfamida (41,6 mg, 335 μmol , Eq: 2,1) y **I2** (50 mg, 160 μmol , Eq: 1,0) como una espuma blanca (34 mg, 100 % de pureza, 51 % de rendimiento) luego de cromatografía flash. MS (ESI) m/z : 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.