COMPUESTOS MODULADORES DE LA DIACILGLICEROL QUINASA

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad de las solicitudes japonesas No. 2019-232938, presentada el 24 de diciembre de 2019 y No. 2020-135810, presentada el 11 de agosto de 2020, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad.

ANTECEDENTES

[0002] El diacilglicerol (DAG) es conocido como un segundo mensajero de molécula señalizadora y tiene un papel importante en la proliferación, diferenciación y/o metabolismo celular (Carrasco, S., Merida, I. Trends Biochem. Sci. 2007, 32, 27-36.) La concentración y localización intracelular de DAG están estrictamente controladas, y la diacilglicerol quinasa (DGK) es una de las enzimas que las controlan. DGK es una enzima que sintetiza un ácido fosfatídico (PA) transfiriendo un grupo fosforilo a DAG. Se conocen diez isoenzimas humanas (α, β, γ, δ, ε, ζ, η, θ, ι, κ) (Joshi, R.P., Koretzky,G.A. Int. J. Mol. Sci., 2013, 14, 6649-6673.) Se cree que cada isoenzima se localiza y se asocia con diferentes proteínas y/o con diferentes tipos de células. Se reportó que DGK está involucrado en la patogénesis de múltiples enfermedades, incluidos cánceres, enfermedades inmunes, enfermedades neurodegenerativas y diabetes (Sakane, F., et al. Front. Cell Dev. Biol., 2016, 4, 82.)

[0003] DGKα ha sido objeto de investigación, incluyendo la investigación sobre un posible tratamiento del cáncer. Por ejemplo, se reportó una actividad inhibidora sobre la proliferación de células de glioblastoma como resultado la reducción producida por ARN de interferencia dirigido a DGKα (Dominguez, C.L., et al. Cancer Discov., 2013, 782-797.) También se reportó un efecto inhibidor en una línea celular de carcinoma de colon humano en cultivo celular tridimensional, y se reportó además que la reducción de DGKα inhibe la proliferación tumoral en un modelo de ratón (Torres-Ayuso, P., et al. Oncotarget, 2014, 5, 9710-9726.) La inhibición de DGKα se ha descrito en el documento WO 2007/114239. En consecuencia, un compuesto con actividad inhibidora sobre DGKα puede ser útil para terapias como el tratamiento de un cáncer en el que DGKα está involucrado en la proliferación.

[0004] En los últimos años, la inmunoterapia contra el cáncer ha atraído la atención como posible tratamiento contra el cáncer. Podría administrarse un inhibidor del punto de control inmunitario, como el anticuerpo anti-CTLA-4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico), anticuerpo anti-PD-1 (receptor de muerte programada 1), anticuerpo anti-PD-L1 (ligando de muerte

programada 1), etc. y la respuesta inmune antitumoral puede potenciarse en un paciente. Algunos inhibidores de puntos de control inmunitario ya han sido aprobados como medicamento para la terapia antitumoral. Sin embargo, los efectos antitumorales a menudo se limitan a unos pocos pacientes. Además, algunos pacientes se vuelven resistentes a los inhibidores. (Spranger,S., Gajewski,T.F., Nat. Rev. Cancer., 2018, 18, 139-147.)

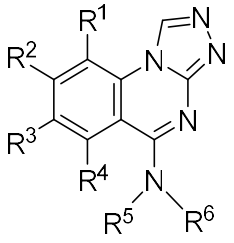
[0005] DGKα se expresa en células T, mediando la señalización del receptor de células T (TCR,) y se cree que juega un papel en la activación de las células T (Joshi et al. antes mencionado y Merida, I. Et al., Adv. . Biol. Regul., 2017, 63, $2_{2\text{-}3}$1.) Cuando una célula T se encuentra en una condición de falta de respuesta inmunológica, como anergia, se puede incrementar la expresión de DGKα y se ha reportado que una sobreexpresión de DGKα induce una condición de anergia (Zha, Y. et al., Nat Immunol., 2006, 7, 1166-1173.) Además, se ha reportado de la activación de células T como resultado de la eliminación de DGKα en la célula T por medio de ARN de interferencia (Avila-Flores, A., et al. Immunol. Cell. Biol., 2017, 95, 549-563.) En consecuencia, un compuesto con actividad para controlar DGKα puede ser útil para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con células T, como enfermedades inmunológicas o inflamatorias.

[0006] Recientemente, la terapia con células T con CAR (receptor de antígeno quimérico) también ha atraído la atención como una terapia inmunológica prometedora contra el cáncer. Se ha reportado que las células T CAR deficientes en DGKα tienen una alta función efectora y efecto antitumoral sobre el cáncer sólido (Riese, MJ et al. Cancer Res., 2013, 73, 3566-3577; Jung, IY, et al. Cancer Res., 2018, 78, 4692-4703.) Por lo tanto, el uso de un compuesto que tiene un efecto inhibidor sobre DGKα puede ser complementario con la terapia de células T con CAR.

[0007] Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de inhibidores de DGKα, por ejemplo, con propiedades farmacéuticas y terapéuticas deseables.

BREVE RESUMEN

[0008] En una realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I-1):



(I-1)

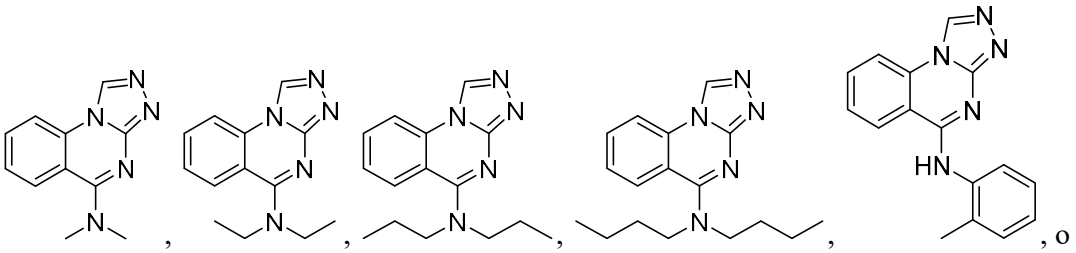
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

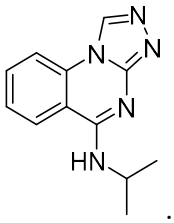
R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo acilamino opcionalmente sustituido, un grupo heterociclo saturado opcionalmente sustituido o un grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido;

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^5 y R^6 junto al átomo de nitrógeno al que se unen, pueden formar un anillo heterociclo saturado que contiene nitrógeno al que se fusiona un anillo arilo, y el anillo fusionado puede estar sustituido;

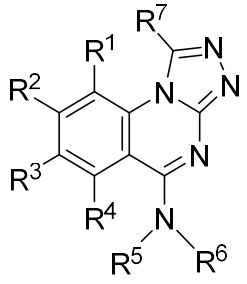
siempre que el compuesto no sea





.

[0009] En otra realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$OC(O)R^{2a}$, -$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, -$C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$, -$OR^{2a}$, -$SR^{2a}$, -$S(O)R^{2a}$, -$S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$, -$S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$, -$S(O)_2R^{2a}$, -$S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, -$P(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}- arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6} -(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6} -(heteroarilo), en donde cada alquilo, alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2h};

cada R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12},

heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{2j};

alternativamente, R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{2d} es independientemente –CN, -C(O)R^{2d1}, -C(O)OR^{2d1}, -OC(O)R^{2d1}, -C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2}), -N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}, -OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2}), -N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}, -N(R^{2d1})(R^{2d2}), =O, -OR^{2d1}, -SR^{2d1}, -S(O)R^{2d1}, -S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2}), -S(O)$_2$$R^{2d1}$, -S(O)N($R^{2d1}$)($R^{2d2}$), -N($R^{2d1}$)S(O)$_2$$R^{2d2}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6};

cada R^{2e}, R^{2f}, R^{2g}, y R^{2h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, o -OH;

cada R^{2j} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -C(O)R^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -OC(O)R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -N(R^{3a})C(O)R^{3b}, -OC(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -N(R^{3a})C(O)OR^{3b}, -C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c}), -N(R^{3a})(R^{3b}), -N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c}), -N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c}), -OR^{3a}, -SR^{3a}, -S(O)R^{3a}, -S(O)(NR^{3a})(R^{3b}), -S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c}), -S(O)$_2$$R^{3a}$, -S(O)$_2$N($R^{3a}$)($R^{3b}$), -N($R^{3a}$)S(O)$_2$($R^{3b}$), -P($R^{3a}$)($R^{3b}$), -P(O)($R^{3a}$)($R^{3b}$), -P(O)(O$R^{3a}$)($R^{3b}$), -P(O)(O$R^{3a}$)(O$R^{3b}$), cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3h};

cada R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

alternativamente, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{3d} es independientemente $-N(R^{3d1})(R^{3d2})$, $-OR^{3d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o $-C(O)O$-(alquilo C_{1-6});

cada R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, y R^{3h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o $-CN$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a};

R^{5a} es $-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$;

R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}; y

R^6 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo C_{6-12}, o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6a};

cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$, $-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-S(O)R^{6b}$, $-S(O)_2R^{6b}$, $-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$, $-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$, $-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$, $-P(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f}, y el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^{6j};

cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6k};

cada R^{6k} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6e1}$, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$, $-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$, $-N(R^{6e1})(R^{6e2})$, =O, $-OR^{6e1}$, $-SR^{6e1}$, $-S(O)R^{6e1}$, $-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$, $-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$, $-S(O)_2R^{6e1}$, $-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-SF_5$, $-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$, $-P(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$, $-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6h}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6m};

cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}alquilo, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6n};

cada R^{6n} es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6n1}$, $-C(O)OR^{6n1}$, $-OC(O)R^{6n1}$, $-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$, $-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$, $-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$, $-N(R^{6n1})(R^{6n2})$, =O, –OH, $-SR^{6n1}$, $-S(O)R^{6n1}$, $-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$, $-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$, $-S(O)_2R^{6n1}$, $-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$, o $-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$;

cada R^{6n1}, R^{6n2} y R^{6n3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6h1}$, $-C(O)OR^{6h1}$, $-OC(O)R^{6h1}$, $-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, $-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$, $-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$, $-N(R^{6h1})(R^{6h2})$, =O,

–OH, -SR^{6h1}, -$S(O)R^{6h1}$, -$S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$, -$S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$, -$S(O)_2R^{6h1}$, -$S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, -$N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6h1}, R^{6h2}, y R^{6h3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6m} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6m1}$, -$C(O)OR^{6m1}$, -$OC(O)R^{6m1}$, -$C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$, -$OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$, -$C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})(R^{6m2})$, =O, –OH, -$SR^{6m1}$, -$S(O)R^{6m1}$, -$S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}$, -$S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$, -$S(O)_2R^{6m1}$, -$S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$, o -$N(R^{6m3})S(O)_2(R^{6m2})$;

cada R^{6m1}, R^{6m2}, y R^{6m3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

R^{6f} es –$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;

R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6};

cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6j1}$, -$C(O)OR^{6j1}$, -$OC(O)R^{6j1}$, -$C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$, -$OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$, -$C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})(R^{6j2})$, =O, –$OR^{6j1}$, -$SR^{6j1}$, -$S(O)R^{6j1}$, -$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})$, -$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}$, -$S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})$, -$S(O)_2R^{6j1}$, -$S(O)_2N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})S(O)_2(R^{6j2})$, -$Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p};

cada R^{6j1}, R^{6j2}, y R^{6j3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6p1}$, -$C(O)OR^{6p1}$, -$OC(O)R^{6p1}$, -$C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$, -$OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$, -$C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})(R^{6p2})$, =O, -OH, -$SR^{6p1}$, -

$S(O)R^{6p1}$, $-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$, $-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$, $-S(O)_2R^{6p1}$, $-S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$, o $-N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$;

cada R^{6p1}, R^{6p2}, y R^{6p3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

o R^5 y un R^{6a} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g};

cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, alquiltio C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6}, –CN,–OH, $-NH_2$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 20 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S; y

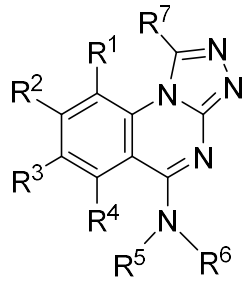
cada heteroarilo es un anillo de 5 a 18 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S;

con la condición de que R^5 y R^6 no sean ambos alquilo C_{1-4}; y cuando R^5 es hidrógeno, R^6 no es isopropilo o fenilo sustituido con 2-Me.

[0010] En otra realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0011] En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente. divulgar.

[0012] En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$OC(O)R^{2a}$, -$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, -$C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$, -$OR^{2a}$, -$SR^{2a}$, -$S(O)R^{2a}$, -$S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$, -$S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$, -$S(O)_2R^{2a}$, -$S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, -$P(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde cada alquilo, alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2h};

cada R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{2j};

alternativamente, R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{2d} es independientemente –CN, -$C(O)R^{2d1}$, -$C(O)OR^{2d1}$, -$OC(O)R^{2d1}$, -$C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -$N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$, -$OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -$N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$, -$N(R^{2d1})(R^{2d2})$, =O, -OR^{2d1}, -SR^{2d1}, -$S(O)R^{2d1}$, -$S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$, -$S(O)_2R^{2d1}$, -$S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -$N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo

C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6};

cada R^{2e}, R^{2f}, R^{2g}, y R^{2h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, o -OH;

cada R^{2j} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{3a}$, -$C(O)OR^{3a}$, -$OC(O)R^{3a}$, -$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, -$OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, -$C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$, -$N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$, -$OR^{3a}$, -$SR^{3a}$, -$S(O)R^{3a}$, -$S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$, -$S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$, -$S(O)_2R^{3a}$, -$S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, -$P(R^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(R^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3h};

cada R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

alternativamente, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{3d} es independientemente -$N(R^{3d1})(R^{3d2})$, -OR^{3d1}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o –C(O)O-(alquilo C_{1-6});

cada R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, y R^{3h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a};

R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$;

R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}; y

R^6 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo C_{6-12}, o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6a};

cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$, $-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-S(O)R^{6b}$, $-S(O)_2R^{6b}$, $-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$, $-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$, $-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$, $-P(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f}, y el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^{6j};

cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6k};

cada R^{6k} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo)**;**

cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6e1}$, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$, $-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$, $-N(R^{6e1})(R^{6e2})$, =O, $-OR^{6e1}$, $-SR^{6e1}$, $-S(O)R^{6e1}$, $-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$, $-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$, -

$S(O)_2R^{6e1}$, $-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-SF_5$, $-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$, $-P(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$, $-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6h}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6m};

cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}alquilo, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6n};

cada R^{6n} es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6n1}$, $-C(O)OR^{6n1}$, $-OC(O)R^{6n1}$, $-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$, $-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$, $-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$, $-N(R^{6n1})(R^{6n2})$, =O, –OH, $-SR^{6n1}$, $-S(O)R^{6n1}$, $-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$, $-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$, $-S(O)_2R^{6n1}$, $-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$, o $-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$;

cada R^{6n1}, R^{6n2} y R^{6n3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6h1}$, $-C(O)OR^{6h1}$, $-OC(O)R^{6h1}$, $-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, $-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$, $-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$, $-N(R^{6h1})(R^{6h2})$, =O, –OH, $-SR^{6h1}$, $-S(O)R^{6h1}$, $-S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$, $-S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$, $-S(O)_2R^{6h1}$, $-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6h1}, R^{6h2}, y R^{6h3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6m} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6m1}$, -$C(O)OR^{6m1}$, -$OC(O)R^{6m1}$, -$C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$, -$OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$, -$C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})(R^{6m2})$, =O, –OH, -$SR^{6m1}$, -$S(O)R^{6m1}$, -$S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}$, -$S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$, -$S(O)_2R^{6m1}$, -$S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$, o -$N(R^{6m3})S(O)_2(R^{6m2})$;

cada R^{6m1}, R^{6m2}, y R^{6m3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

R^{6f} es –$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;

R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6};

cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6j1}$, -$C(O)OR^{6j1}$, -$OC(O)R^{6j1}$, -$C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$, -$OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$, -$C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})(R^{6j2})$, =O, –$OR^{6j1}$, -$SR^{6j1}$, -$S(O)R^{6j1}$, -$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})$, -$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}$, -$S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})$, -$S(O)_2R^{6j1}$, -$S(O)_2N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})S(O)_2(R^{6j2})$, -$Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p};

cada R^{6j1}, R^{6j2}, y R^{6j3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6p1}$, -$C(O)OR^{6p1}$, -$OC(O)R^{6p1}$, -$C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$, -$OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$, -$C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})(R^{6p2})$, =O, -OH, -$SR^{6p1}$, -$S(O)R^{6p1}$, -$S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$, -$S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$, -$S(O)_2R^{6p1}$, -$S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$, o -$N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$;

cada R^{6p1}, R^{6p2}, y R^{6p3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

o R^5 y un R^{6a} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g};

cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, alquiltio C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6}, –CN,–OH, $-NH_2$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 20 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S; y

cada heteroarilo es un anillo de 5 a 18 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S.

[0013] En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

[0014] En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de una infección por el VIH o el virus de la hepatitis B en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. DEFINICIONES

[0015] “Alquilo” es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 18 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-18}) o o de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-8}) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_{1-6}) o 1 a 4 carbon atoms (es decir, alquilo C_{1-4}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo

(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), y 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$. Otros grupos alquilo incluyen heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, pentadcilo, hexadecilo, heptadecilo y octadecilo.

[0016] "Alquileno" se refiere a un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado y que une al menos otros dos grupos, es decir, un radical hidrocarbonado divalente. Los dos restos unidos al alquileno pueden estar unidos al mismo átomo o átomos diferentes del grupo alquileno. Por ejemplo, un alquileno de cadena lineal puede ser el radical bivalente de -$(CH_2)_n$-, en donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Los grupos alquileno representativos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno y hexileno. Los grupos alquileno pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0017] "Alquenilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un doble enlace. El alquenilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C_2, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{2-7}, C_{2-8}, C_{2-9}, C_{2-10}, C_3, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_4, C_{4-5}, C_{4-6}, C_5, C_{5-6}, y C_6. Los grupos alquenilo pueden tener cualquier número adecuado de dobles enlaces, incluidos, entre otros, 1, 2, 3, 4, 5 o más. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo (etenilo), propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, isopentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 1,5-hexadienilo, 2,4-hexadienilo o 1,3,5-hexatrienilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0018] "Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 2 átomos de carbono y al menos un triple enlace. El alquinilo puede incluir cualquier número de carbonos, comoC_2, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{2-7}, C_{2-8}, C_{2-9}, C_{2-10}, C_3, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_4, C_{4-5}, C_{4-6}, C_5, C_{5-6}, y C_6. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, butadinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-

hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo o 1,3,5-hexatriinilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0019] "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo con el punto de unión: alquil-O-. En cuanto al grupo alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tales como C_{1-6}. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2 butoxi, iso butoxi, sec butoxi, terc butoxi , pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos adicionalmente con una variedad de sustituyentes descritos en la presente. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0020] "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo alquilo que está unido al resto del compuesto de manera que el grupo alquilo es divalente. El alcoxialquilo puede tener cualquier número adecuado de carbono, como de 2 a 6 (alcoxialquilo C_{2-6}), 2 a 5 (alcoxialquilo C_{2-5}), 2 a 4 (alcoxialquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (alcoxialquilo C_{2-3}). El número de carbonos se refiere al número total de carbonos en el grupo alcoxi y alquilo. Por ejemplo, alcoxialquilo C_6 se refiere a etoxi (alcoxi C_2) unido a un butilo (alquilo C_4), y n-propoxi (alcoxi C_3) unido a un isopropilo (alquilo C_3). Alcoxi y alquilo son como se definieron anteriormente donde el alquilo es divalente y pueden incluir, pero no se limitan a, metoximetilo (CH_3OCH_2-), metoxietilo ($CH_3OCH_2CH_2$-) y otros.

[0021] "Aminoalquilo" se refiere a un grupo amino unido a un grupo alquilo que está unido al resto del compuesto de manera que el grupo alquilo es divalente. El grupo amino puede ser amino no sustituido (-NH_2) o sustituido con un grupo alquilo, por ejemplo, amino monosustituido (por ejemplo, -$NHCH_3$), o amino disustituido (por ejemplo, -$N(CH_3)_2$). El aminoalquilo puede tener cualquier número adecuado de carbonos, como de 1 a 8 (aminoalquilo C_{1-8}), 1 a 6 (aminoalquilo C_{1-6}), 2 a 6 (aminoalquilo C_{2-6}), 2 a 4 (aminoalquilo C_{2-4}), o 2 a 3 (aminoalquilo C_{2-3}). El número de carbonos se refiere al número total de carbonos en el grupo amino y alquilo. Por ejemplo, aminoalquilo C_6 refers a -$N(CH_3)_2$ (amino C_2) unido a un butilo (C_4 alquilo), y –$NHCH_2CH_2CH_3$ (amino C_3) unido a un isopropilo (alquilo C_3). Alquilo es como se definió anteriormente donde el alquilo es divalente. El aminoalquilo puede incluir, pero no se limita a, aminometilo (H_2NCH_2-), metilaminometilo (CH_3NHCH_2-), dimetilaminometilo ($(CH_3)_2NCH_2$-), dimetilaminoetilo ($(CH_3)_2NCH_2CH_2$-), y otros.

[0022] “Alcoxi-alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi unido a un segundo grupo alcoxi que está unido al resto del compuesto. Alcoxi es como se definió anteriormente y puede incluir, pero no se limita a, metoxi-metoxi (CH_3OCH_2O-), metoxi-etoxi ($CH_3OCH_2CH_2O$-) y otros.

[0023] “Halo” o “halógeno” como se usa en este documento se refiere a fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

[0024] “Haloalquilo” como se usa en este documento se refiere a un alquilo como se define aquí, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se reemplazan independientemente por un sustituyente halo, que puede ser el mismo o diferente. Por ejemplo, haloalquilo, haloalquilo C_{1-4} es un alquilo C_{1-4} en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del alquilo C_{1-4} han sido reemplazados por un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen pero no se limitan a fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

[0025] “Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. En cuanto a un grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6}. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos se reemplazan con un halógeno, por ejemplo con flúor, los compuestos se sustituyen por sustitución, por ejemplo, perfluorados. Haloalcoxi incluye, pero no se limita a, trifluorometoxi, 2,2,2,-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

[0026] “Cicloalquilo” se refiere a un solo anillo de carbono saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 20 átomos de carbono anulares (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), por ejemplo from 3 a 12 annular atoms, por ejemplo from 3 a 10 annular atoms, o 3 a 8 annular atoms, o 3 a 6 annular atoms, o 3 a 5 annular atoms, o 3 a 4 annular atoms. por ejemplo, de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares , o 3 a 8 átomos anulares, o 3 a 6 átomos anulares, o 3 a 5 átomos anulares, o 3 a 4 átomos anulares. El término "cicloalquilo" también incluye múltiples sistemas de anillos de carbono todos condensados, saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, cicloalquilo incluye carbociclos multicíclicos tales como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono anulares tales como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo, carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta 20 átomos de carbono anulares). Los anillos de un sistema de anillos condensados múltiples se pueden conectar entre sí mediante enlaces

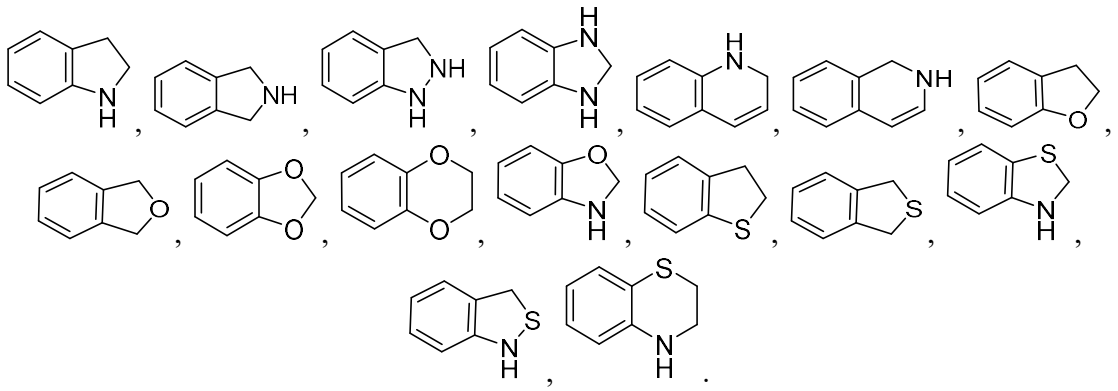
fusionados, espiro y puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

[0027] "Alquilo-cicloalquilo" se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente cicloalquilo, donde el componente alquilo une el componente cicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para unirse al componente cicloalquilo y al punto de unión. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C_{1-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. El componente cicloalquilo es como aquí se define. Los grupos alquil-cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo y metil-ciclohexilo.

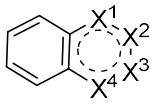
[0028] "Heterociclilo" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" como se usa en este documento se refiere a un solo anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado o a un sistema de anillo múltiple que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (es decir, al menos un heteroátomo anular seleccionado de oxígeno , nitrógeno y azufre) en el que el sistema de anillos múltiples incluye al menos un anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo. El sistema de anillos múltiples también puede incluir otros anillos aromáticos y anillos no aromáticos. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene de 3 a 20 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 12 átomos anulares, por ejemplo de 3 a 10 átomos anulares, o 3 a 8 átomos anulares, o 3 a 6 átomos anulares, o 3 a 5 átomos anulares, o 4 a 6 átomos anulares, o 4 a 5 átomos anulares. Por tanto, el término incluye anillos simples saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y de 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. Los heteroátomos se pueden oxidar opcionalmente para formar –N(-OH)-, =N(-O^-)-, -S(=O)- o –$S(=O)_2$-. Los anillos del sistema de anillos condensados múltiples (por ejemplo, heterociclilo bicíclico) pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, aziridina, imidazolidina, morfolina, oxirano (epóxido), oxetano, tietano, piperazina, piperidina, pirazolidina, piperidina, pirrolidina, pirrolidinona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropiridina, quinuclidina, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptan-1-ilo, 2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo,

2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo, 2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 4-azaspiro[2.4]heptanilo, 5-azaspiro[2.4]heptanilo, y similares.

[0029] Los anillos de heterocicloalquilo también incluyen heterocicloalquilos de anillo condensado de 9 a 15 miembros que tienen 2, 3 o más anillos en los que al menos un anillo es un anillo arilo y al menos un anillo es un anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo. Los heterocicloalquilos bicíclicos fusionados representativos incluyen, pero no se limitan a, indolina (dihidroindol), isoindolina (dihidroisoindol), indazolina (dihidroindazol), benzo [d] imidazol, dihidroquinolina, dihidroisoquinolina, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, benzo[d][1,3]dioxol, dihidrobenzo[b]dioxina, dihidrobenzo[d]oxazol, dihidrobenzo[b]tiofeno, dihidroisobenzo[c]tiofeno, dihidrobenzo[d]tiazol, dihidrobenzo[c]isotiazol, y benzo[b][1,4]tiazina, como se muestra en las estructuras siguientes:



Los heterocicloalquilos bicíclicos fusionados también se pueden representar mediante la siguiente estructura:



en donde X^1, X^2, X^3 y X^4 están cada uno independientemente ausentes, $–CH_2$-, -NH-, -O- o –S-, al menos uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es -NH-, -O- o –S-, y el círculo punteado representa un anillo no aromático saturado o parcialmente insaturado. Los heterocicloalquilos bicíclicos condensados están opcionalmente sustituidos.

[0030] "Alquilo-heterocicloalquilo" se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heterocicloalquilo, donde el componente alquilo vincula el componente heterocicloalquilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para unirse al

componente heterocicloalquilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heterocicloalquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquil-heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0031] "Arilo" como se usa en este documento se refiere a un único anillo aromático de carbono o a un sistema de múltiples anillos condensados de carbono en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas de anillos múltiples condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 9 a 16 átomos de carbono, en los que al menos un anillo es aromático y en los que los otros anillos pueden ser aromático o no aromático (es decir, carbociclo). Dichos sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier parte de carbociclo del sistema de anillos condensados múltiples. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puenteados cuando lo permitan los requisitos de valencia. También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto arilo con un rango de átomos (por ejemplo, arilo de 6-10 miembros), el rango de átomos es para los átomos totales del anillo del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo y similares.

[0032] "Alquilo-arilo" se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente arilo, donde el componente alquilo vincula el componente arilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para unirse al componente arilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente arilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alquil arilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo y etilbenceno. Los grupos alquil-arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0033] “Heteroarilo” como se usa en este documento se refiere a un único anillo aromático que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en el que el átomo se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre; “Heteroarilo” también incluye sistemas de múltiples anillos condensados en donde al menos uno de tales anillos es aromático, cuyos sistemas de múltiples anillos condensados se describen más adelante. Por tanto, "heteroarilo" incluye anillos aromáticos simples de 1 a 6 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Los sistemas de anillo heteroarilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de múltiples anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, 1,8- naftiridinilo), heterociclos (para formar, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de múltiples anillos condensados. Por tanto, un heteroarilo (un anillo aromático único o un sistema de anillos condensados múltiples) tiene de 1 a 20 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos dentro del anillo de heteroarilo. Dichos sistemas de múltiples anillos condensados pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de múltiples anillos condensados se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de múltiples anillos condensados pueden estar conectados en cualquier orden entre sí. Debe entenderse que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de múltiple anillos condensados heteroarilo puede estar en cualquier átomo adecuado del sistema de múltiples anillos condensados heteroarilo o heteroarilo que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). También debe entenderse que cuando se hace referencia a un determinado heteroarilo con un rango de átomos (por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros), el rango de átomos es para los átomos totales del anillo del heteroarilo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros incluiría un tiazolilo y un heteroarilo de 10 miembros incluiría un quinolinilo. Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

quinolilo, quimioaquinilo quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo [2,3-b] piridinilo, quinazolinil-4 (3H) -ona y triazolilo.

[0034] “Alquilo-heteroarilo” se refiere a un radical que tiene un componente alquilo y un componente heteroarilo, donde el componente alquilo vincula el componente heteroarilo al punto de unión. El componente alquilo es como se definió anteriormente, excepto que el componente alquilo es al menos divalente, un alquileno, para unirse al componente heteroarilo y al punto de unión. El componente alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, como C_{0-6}, C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} y C_{5-6}. En algunos casos, el componente alquilo puede estar ausente. El componente heteroarilo es como se define en. Los grupos alquil-heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[0035] Un “compuesto de la presente divulgación” incluye compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de la presente divulgación incluye compuestos de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), y (IIc-8), incluidos los compuestos de los Ejemplos.

[0036] “Composición” como se usa en este documento, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y perjudicial para el receptor de la misma.

[0037] “Cantidad farmacéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente divulgación en una formulación o combinación de los mismos, que proporciona el resultado terapéutico o farmacéutico deseado.

[0038] “Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

[0039] "Tratamiento" o "tratar" como se usa en este documento se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los propósitos de la presente divulgación, los

resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención del empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En algunas realizaciones, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminuir la extensión de la enfermedad o condición); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

[0040] "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad que es efectiva para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluida la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efecto de tal tratamiento para la enfermedad. La cantidad efectiva puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un intervalo de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad efectiva puede estar en una o más dosis, es decir, puede ser necesaria una dosis única o múltiples dosis para lograr el punto final del tratamiento deseado. Una cantidad efectiva puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos. y se puede considerar la administración un solo agente en una cantidad efectiva si, junto con uno o más de otros agentes, se puede lograr o se logra un resultado deseable o beneficioso. Las dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado puede reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (*por ejemplo*, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

[0041] **"**Administración" se refiere a administración oral, administración como supositorio, administración por contacto tópico, administración parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, administración intratecal, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una mini bomba osmótica, al sujeto. La administración puede realizarse de acuerdo con un plan que especifique la frecuencia de administración, la dosis de administración y otros factores.

[0042] “Coadministración”, como se usa en este documento, se refiere a la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos en este documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto descrito en este documento a segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación, seguido a segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración a segundos o minutos de una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la presente divulgación. La coadministración de un compuesto descrito en este documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de manera que cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente estén presentes en el cuerpo del paciente.

[0043] “Sujeto” se refiere a animales tales como mamíferos, incluidos, entre otros, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

[0044] “Enfermedad” o “condición” se refiere a un estado de salud o estado de salud de un paciente o sujeto que puede ser tratado con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento. La enfermedad puede ser autoinmune, inflamatoria, cancerosa, infecciosa (por ejemplo, una infección viral), metabólica, del desarrollo, cardiovascular, hepática, intestinal, endocrina, neurológica u otra enfermedad. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células de Merkel), cáncer testicular, leucemia,

linfoma, cáncer, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama, neuroblastoma).

[0045] "Cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasias o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, incluyendo leucemias, linfomas, melanomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas y sarcomas. Los cánceres ejemplares que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, tumor cerebral, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (por ejemplo, triple negativo, ER positivo, ER negativo, resistente a quimioterapia, resistente a herceptina, HER2 positivo, resistente a doxorrubicina, resistente al tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células grandes, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, glioma, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas (por ejemplo, cabeza, cuello o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B o mieloma múltiple.

[0046] Ejemplos adicionales incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, esófago, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o Meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulinoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal cortical, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer de tiroides medular, carcinoma de tiroides medular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides papilar, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget del pezón, tumores filoides, carcinoma lobulillar, carcinoma ductal, cáncer de células estrelladas pancreáticas, cáncer de células estrelladas hepáticas, o cáncer de próstata.

[0047] "Leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos que forman la sangre y se caracteriza generalmente por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente clínicamente se clasifica sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad, aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada; mieloide (mielógeno), linfoide (linfoide) o monocítico; y (3) el aumento o no aumento del número de células anormales en la sangre, leucémicas o aleucémicas (subleucémicas). Las leucemias ejemplares que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T adultas, leucemia aleucémica, leucemia leucocitémica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia de células hemocitoblásticas, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células de linfosarcoma, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia de células indiferenciadas.

[0048] "Sarcoma" generalmente se refiere a un tumor que está compuesto por una sustancia como el tejido conectivo embrionario y generalmente está compuesto por células empaquetadas estrechamente incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma de cloroma, corio carcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma de endometrio, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de

células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma de mesenquimoma maligno, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectal.

[0049] Se entiende por "melanoma" un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungueal o melanoma de extensión superficial.

[0050] **"**Carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas ejemplares que se pueden tratar con un compuesto, composición farmacéutica o método proporcionado en este documento incluyen, por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de suprarrenal. córtex, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma de oides basales, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, colangiocarcinoma corpuscular, carcinoma de come- cinoma, carcinoma corpuscular, carcinoma corpuscular, carcinoma cribiforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conductos, carcinoma ductal, carcinoma durum, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma carcinoma epitelial, carcinoma epitelial de exfolia a fibrosum, carcinoma gelatiniforni, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocellulare, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, carcinoma embrionario infantil, carcinoma in situ, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobulillar, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucoso, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de avena, carcinoma

osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultaceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodes, carcinoma de schneideriano, carcinoma escirro, carcinoma de escroto, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cadena, carcinoma telangiectaticum, carcinoma telangiectodes, carcinoma de células de transición, carcinoma tuberosum, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso o carcinoma villoso.

[0051] "Metástasis", "metastásico" y "cáncer metastásico" se pueden usar indistintamente y se refieren a la propagación de una enfermedad o trastorno proliferativo, por ejemplo, cáncer, de un órgano u otro órgano o parte del cuerpo no adyacente. El cáncer se produce en un sitio de origen, por ejemplo, mama, cuyo sitio se denomina tumor primario, por ejemplo, cáncer de mama primario. Algunas células cancerosas en el tumor primario o en el sitio de origen adquieren la capacidad de penetrar e infiltrar el tejido normal circundante en el área local y/o la capacidad de penetrar las paredes del sistema linfático o del sistema vascular que circula a través del sistema a otros sitios y tejidos en el cuerpo. Un segundo tumor clínicamente detectable formado a partir de células cancerosas de un tumor primario se denomina tumor metastásico o secundario. Cuando las células cancerosas hacen metástasis, se presume que el tumor metastásico y sus células son similares a los del tumor original. Por tanto, si el cáncer de pulmón hace metástasis en la mama, el tumor secundario en el sitio de la mama consiste en células pulmonares anormales y no células mamarias anormales. El tumor secundario en la mama se conoce como cáncer de pulmón metastásico. Por tanto, la frase cáncer metastásico se refiere a una enfermedad en la que un sujeto tiene o ha tenido un tumor primario y tiene uno o más tumores secundarios. Las frases cáncer no metastásico o sujetos con cáncer que no es metastásico se refieren a enfermedades en las que los sujetos tienen un tumor primario pero no uno o más tumores secundarios. Por ejemplo, el cáncer de pulmón metastásico se refiere a una enfermedad en un sujeto con un tumor de pulmón primario o con antecedentes de un tumor de pulmón primario y con uno o más tumores secundarios en una segunda ubicación o en múltiples ubicaciones, por ejemplo, en la mama.

[0052] "Asociado" o "asociado con" en el contexto de una sustancia o actividad o función de una sustancia asociada con una enfermedad (por ejemplo diabetes, cáncer (por ejemplo cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer metastásico, melanoma, cáncer de próstata resistente a la

castración, cáncer de mama), cáncer de mama triple negativo, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células escamosas (por ejemplo, cabeza, cuello o esófago), cáncer colorrectal, leucemia, leucemia mieloide aguda, linfoma, linfoma de células B o mieloma múltiple)) significa que la enfermedad (por ejemplo cáncer de pulmón, cáncer de ovario, osteosarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de piel (por ejemplo carcinoma de células de Merkel), cáncer testicular, leucemia, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama, neuroblastoma) es causada por (total o parcialmente), o un síntoma de la enfermedad es causado por (total o parcialmente) la sustancia o por la actividad o función de la sustancia.

[0053] También se proporcionan sales, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. “Farmacéuticamente aceptable” o “fisiológicamente aceptable” se refiere un compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0054] Los compuestos de la presente divulgación como se describen en el presente documento pueden prepararse y/o formularse como sales farmacéuticamente aceptables o cuando sea apropiado como base libre. Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas de una forma de base libre de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada de la base libre. Estas sales pueden derivar de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I) de la presente divulgación incluyen una sal de ácido inorgánico como clorhidrato, sulfato, carbonato y fosfato, etc., y una sal de ácido orgánico como fumarato, maleato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, etc. Otras sales con un metal alcalino como sodio, potasio, etc., con un metal alcalinotérreo como magnesio o calcio, etc., con una amina orgánica como una alquilamina inferior o una alcoholamina inferior, con un aminoácido básico como lisina, arginina, ornitina o también se incluye una sal de amonio. Por ejemplo, un compuesto que contiene un nitrógeno básico puede prepararse como una sal farmacéuticamente aceptable poniendo en contacto el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, acrilatos, caprilatos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos,

maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibentazoatos, metoxibentazoatos , sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y manilatos. Se encuentran listas de otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Wiliams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0055] Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en este documento también incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es C_1–C_4 alquilo). También se incluyen sales de adición de bases, tales como sales de sodio o potasio.

[0056] También se proporcionan los compuestos descritos en el presente documento o sales, isómeros o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptables, en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden ser reemplazados por un átomo de deuterio o D, en los que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos descritos en este documento o de las sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o mezclas de los mismos cuando se administran a un mamífero. *Véase, por ejemplo*, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524 - 527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

[0057] Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como 11C, 18F, 15O y 13N, puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los

expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos, como se establece a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

[0058] Los compuestos de las realizaciones descritas en este documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente divulgación pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos se representan en su forma quiral, se entiende que la realización abarca, pero no se limita a, la forma específica enriquecida diastereomérica o enantioméricamente. Cuando no se especifica quiralidad pero está presente, se entiende que la realización se dirige a la forma específica enriquecida enantiomérica o diastereoméricamente; o una mezcla racémica o escalemica de tal(es) compuesto(s). Como se usa en este documento, “mezcla escalemica” es una mezcla de estereoisómeros en una proporción distinta de 1:1.

[0059] “Racematos” se refiere a una mezcla de enantiómeros. La mezcla puede comprender cantidades iguales o desiguales de cada enantiómero.

[0060] “Estereoisómero” y “estereoisómeros” se refieren un compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los

métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, el Capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992)..

[0061] "Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, como los tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido tanto a un anillo -NH- como a un anillo = N como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

[0062] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; Los grupos químicos se pueden representar con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un vínculo opcional. A menos que se requiera química o estructuralmente, el orden en el que se escribe un grupo químico o el punto en el que se une al resto de la molécula no indica ni implica ninguna direccionalidad. Por ejemplo, el grupo "-SO_2CH_2-" es equivalente a "-CH_2SO_2-" y ambos pueden estar conectados en cualquier dirección. De manera similar, un grupo "arilalquilo", por ejemplo, puede estar unido al resto de la molécula en una porción arilo o alquilo del grupo. Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6}" y "alquilo C_1-C_6" indican que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

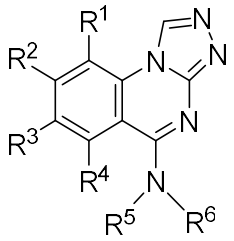
[0063] "Solvato", como se usa aquí, se refiere al resultado de la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en este documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en este documento.

[0064] "Profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado de un fármaco que tras la administración al cuerpo humano se convierte en el fármaco original de acuerdo con alguna vía química o enzimática.

II. COMPUESTOS

[0065] La presente divulgación proporcionun compuestos de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), y (IIc-8), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0066] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de Fórmula (I-1):


(I-1),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

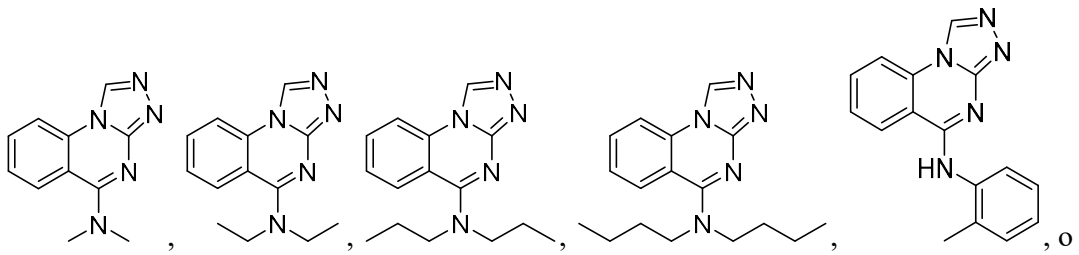
[0067] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde

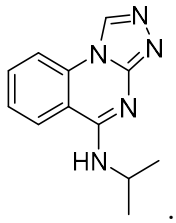
R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo carboxi, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo acilamino opcionalmente sustituido, un grupo heterociclo saturado opcionalmente sustituido o un grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido;

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, o un grupo arilo opcionalmente sustituido; y

R^6 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^5 y R^6 junto al átomo de nitrógeno al que se unen, pueden formar un anillo heterociclo saturado que contiene nitrógeno al que se fusiona un anillo arilo, y el anillo fusionado puede estar sustituido;

siempre que el compuesto no sea


, o



[0068] Ejemplos de un sustituyente para R^1 a R^4 en un compuesto de Fórmula (I-1) incluye un átomo de halógeno como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo hidroxi; un grupo carboxi; un grupo formilo; un grupo ciano; un grupo amino; un grupo nitro; un grupo nitroso; un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o se ejemplifica un grupo aralquilo opcionalmente sustituido. Además, un sustituyente del alquilo sustituido incluye un grupo hidroxi, un grupo metoxi, un grupo dimetiloamino, un grupo morfolino, un grupo 4-metilpiperazin-1-il, y un grupo piperidin-1-il.); un alquenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido tal como un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo isopropenilo, un grupo butenilo, un grupo isobutenilo, etc.), un grupo alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, se ejemplificó un grupo alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido tal como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, y un grupo propargilo, y un grupo amino, un grupo ciclopropilo, un grupo hidroxi, un grupo fenilo y similares son incluidos en un sustituyente del grupo alquinilo sustituido. Además, el grupo amino puede estar protegido por un grupo protector de amino, se ejemplifica un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido), un grupo alcoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido), se ejemplifica un grupo alquilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo mono- alquilamino C_{1-6}, di-alquilamino C_{1-6}, y un grupo hidroxi, un grupo metoxi y similares son incluidos en un sustituyente del grupo alquilamino sustituido), se ejemplifica un grupo acilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo acilamino alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido o un grupo arilacilamino y se incluye un grupo acetilamino, un grupo benzoilamino o un grupo piridilcarbonilamino), un grupo alcoxicarbonil (por ejemplo, un grupo alcoxicarbonil C_{1-4} opcionalmente sustituido), un grupo acilo opcionalmente sustituido (un grupo alquilo- o arilo-substituted carbonilo grupo se ejemplifica y por ejemplo, an acetilo grupo o a benzoilo grupo es incluyed), un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilcarbamoil C_{1-4} opcionalmente sustituido), un grupo ureido opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilureido C_{1-4} opcionalmente sustituido), un grupo arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido), un grupo heterociclo

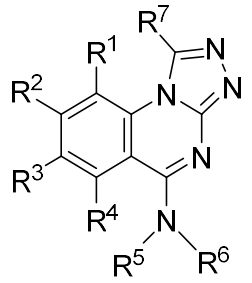
saturado opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido, un grupo 4-metilpiperazin-1-il, un grupo piperidin-1-il, o un grupo pirrolidinilo), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo piridilo opcionalmente sustituido, grupo tienilo o grupo furanilo), un grupo tioaquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo tioalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido), un opcionalmente sustituido alquilsulfonilo grupo (por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente sustituido), un grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilsulfoniloamino C_{1-4} opcionalmente sustituido) y similares.

[0069] Ejemplos de R^5 en un compuesto de Fórmula (I-1) incluye un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, se ejemplifica un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo hidroxi, un grupo metoxi, un grupo fenilo y similares se incluyen como a sustituyente del grupo alquilo substituido. Además, el grupo hidroxi puede estar protegido con un grupo protector de OH explicado más adelante), un grupo alquinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un opcionalmente sustituido alquinilo C_{2-6} grupo es ejemplificado), un grupo arilo opcionalmente sustituido (un grupo fenilo opcionalmente sustituido se ejemplifica) y similares.

[0070] Ejemplos de R^6 en un compuesto de Fórmula (I-1) incluye un grupo alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, se ejemplifica un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y se incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-6}, un grupo hidroxi, un grupo metoxi y similares como un sustituyente del grupo alquilo substituido. Además, el grupo hidroxi puede estar protegido por un grupo protector de OH que se explica más adelante), un grupo alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, se ejemplifican un grupo fenilo y grupo bifenilo etc., y un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo C_{1-4}, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo amino, un grupo metoxicarbonilo, un grupo ciclopropilo, un grupo formilo, un grupo fluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilamino, un grupo fenilo, un grupo heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros etc. se incluyen como un sustituyente de estos grupos. Además, el grupo hidroxi puede estar protegido con un grupo protector de OH explicado más adelante), y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, se incluyen un grupo piridilo o un grupo tienilo) y similares.

[0071] Ejemplos en un compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1) de un anillo heterociclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene nitrógeno que está formado por R^5 y R^{6a} junto con un átomo de nitrógeno y un arilo (por ejemplo, un grupo fenilo) fusionado incluye por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzooxazina, tetrahidrobenzoazepina y hexahidrobenzoazocina etc.

[0072] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$OC(O)R^{2a}$, -$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, -$C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$, -$OR^{2a}$, -$SR^{2a}$, -$S(O)R^{2a}$, -$S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$, -$S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$, -$S(O)_2R^{2a}$, -$S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, -$P(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde cada alquilo, alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2h};

cada R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12},

heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{2j};

alternativamente, R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{2d} es independientemente –CN, -C(O)R^{2d1}, -C(O)OR^{2d1}, -OC(O)R^{2d1}, -C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2}), -N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}, -OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2}), -N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}, -N(R^{2d1})(R^{2d2}), =O, -OR^{2d1}, -SR^{2d1}, -S(O)R^{2d1}, -S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2}), -S(O)$_2$$R^{2d1}$, -S(O)N($R^{2d1}$)($R^{2d2}$), -N($R^{2d1}$)S(O)$_2$$R^{2d2}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6};

cada R^{2e}, R^{2f}, R^{2g}, y R^{2h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, o -OH;

cada R^{2j} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -C(O)R^{3a}, -C(O)OR^{3a}, -OC(O)R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -N(R^{3a})C(O)R^{3b}, -OC(O)N(R^{3a})(R^{3b}), -N(R^{3a})C(O)OR^{3b}, -C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c}), -N(R^{3a})(R^{3b}), -N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c}), -N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c}), -OR^{3a}, -SR^{3a}, -S(O)R^{3a}, -S(O)(NR^{3a})(R^{3b}), -S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c}), -S(O)$_2$$R^{3a}$, -S(O)$_2$N($R^{3a}$)($R^{3b}$), -N($R^{3a}$)S(O)$_2$($R^{3b}$), -P($R^{3a}$)($R^{3b}$), -P(O)($R^{3a}$)($R^{3b}$), -P(O)(O$R^{3a}$)($R^{3b}$), -P(O)(O$R^{3a}$)(O$R^{3b}$), cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3h};

cada R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

alternativamente, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{3d} es independientemente $-N(R^{3d1})(R^{3d2})$, $-OR^{3d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o $-C(O)O$-(alquilo C_{1-6});

cada R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, y R^{3h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o $-CN$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a};

R^{5a} es $-OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$;

R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}; y

R^6 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo C_{6-12}, o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6a};

cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$, $-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-S(O)R^{6b}$, $-S(O)_2R^{6b}$, $-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$, $-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$, $-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$, $-P(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f}, y el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 R^{6j};

cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6k};

cada R^{6k} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6e1}$, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$, $-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$, $-N(R^{6e1})(R^{6e2})$, =O, $-OR^{6e1}$, $-SR^{6e1}$, $-S(O)R^{6e1}$, $-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$, $-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$, $-S(O)_2R^{6e1}$, $-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-SF_5$, $-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$, $-P(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$, $-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6h}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6m};

cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}alquilo, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6n};

cada R^{6n} es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6n1}$, $-C(O)OR^{6n1}$, $-OC(O)R^{6n1}$, $-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$, $-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$, $-C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$, $-N(R^{6n1})(R^{6n2})$, =O, –OH, $-SR^{6n1}$, $-S(O)R^{6n1}$, $-S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$, $-S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$, $-S(O)_2R^{6n1}$, $-S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$, o $-N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$;

cada R^{6n1}, R^{6n2} y R^{6n3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6h1}$, $-C(O)OR^{6h1}$, $-OC(O)R^{6h1}$, $-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, $-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$, $-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$, $-N(R^{6h1})(R^{6h2})$, =O,

–OH, -SR^{6h1}, -$S(O)R^{6h1}$, -$S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$, -$S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$, -$S(O)_2R^{6h1}$, -$S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, -$N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6h1}, R^{6h2}, y R^{6h3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6m} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6m1}$, -$C(O)OR^{6m1}$, -$OC(O)R^{6m1}$, -$C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$, -$OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$, -$C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})(R^{6m2})$, =O, –OH, -$SR^{6m1}$, -$S(O)R^{6m1}$, -$S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}$, -$S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$, -$S(O)_2R^{6m1}$, -$S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$, o -$N(R^{6m3})S(O)_2(R^{6m2})$;

cada R^{6m1}, R^{6m2}, y R^{6m3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

R^{6f} es –$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;

R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6};

cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6j1}$, -$C(O)OR^{6j1}$, -$OC(O)R^{6j1}$, -$C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$, -$OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$, -$C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})(R^{6j2})$, =O, –$OR^{6j1}$, -$SR^{6j1}$, -$S(O)R^{6j1}$, -$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})$, -$S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}$, -$S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2})$, -$S(O)_2R^{6j1}$, -$S(O)_2N(R^{6j1})(R^{6j2})$, -$N(R^{6j1})S(O)_2(R^{6j2})$, -$Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p};

cada R^{6j1}, R^{6j2}, y R^{6j3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6p1}$, -$C(O)OR^{6p1}$, -$OC(O)R^{6p1}$, -$C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$, -$OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$, -$C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$, -$N(R^{6p1})(R^{6p2})$, =O, -OH, -$SR^{6p1}$, -

$S(O)R^{6p1}$, $-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$, $-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$, $-S(O)_2R^{6p1}$, $-S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$, o $-N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$;

cada R^{6p1}, R^{6p2}, y R^{6p3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

o R^5 y un R^{6a} junto con los átomos a que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g};

cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

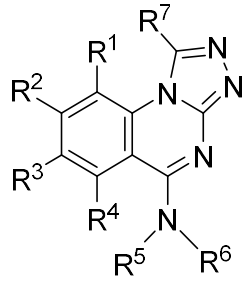
R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, alquiltio C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6}, –CN,–OH, $-NH_2$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 20 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S; y

cada heteroarilo es un anillo de 5 a 18 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S;

con la condición de que R^5 y R^6 no sean ambos alquilo C_{1-4}; y cuando R^5 es hidrógeno, R^6 no es isopropilo o fenilo sustituido con 2-Me.

[0073] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -

$OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, $-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, $-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$, $-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$, $-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2h};

cada R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

alternativamente, R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{2d} es independientemente $-N(R^{2d1})(R^{2d2})$, $-OR^{2d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o –C(O)O-(alquilo C_{1-6});

cada R^{2e}, R^{2f}, R^{2g}, y R^{2h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, $-C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$, $-N(R^{3a})(R^{3b})$, $-OR^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-S(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, $-P(O)(R^{3a})(R^{3b})$, $-P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$, $-P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3e}, cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3g}, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3h};

cada R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

alternativamente, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} cuando se unen al mismo átomo se pueden combinar con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo;

cada R^{3d} es independientemente $-N(R^{3d1})(R^{3d2})$, $-OR^{3d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o –C(O)O-(alquilo C_{1-6});

cada R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, y R^{3h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a};

R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$;

R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}; y

R^6 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo C_{6-12}, o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6a};

cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$, $-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-S(O)R^{6b}$, $-S(O)_2R^{6b}$, $-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f};

o R^5 y un R^{6a} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g};

cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo;

cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6e1}$, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$, $-N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-OR^{6e1}$, $-SR^{6e1}$, $-S(O)R^{6e1}$, $-S(O)_2R^{6e1}$,

-$S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, -$N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6h};

cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{6f} es –$OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;

R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6};

cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -$C(O)R^{6h1}$, -$C(O)OR^{6h1}$, -$OC(O)R^{6h1}$, -$C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, -$N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, -$C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$, -$N(R^{6h1})(R^{6h2})$, –OH, -$SR^{6h1}$, -$S(O)R^{6h1}$, -$S(O)_2R^{6h1}$, -$S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, o -$N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$;

cada R^{6h1}, R^{6h2}, y R^{6h3} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, –CN, o –OH;

cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S; y

cada heteroarilo es un anillo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S, siempre que R^5 y R^6 no sean ambos alquilo C_{1-4}; y cuando R^5 es hidrógeno, R^6 no es isopropilo o fenilo sustituido con 2-Me.

[0074] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a}; y R^6 es arilo C_{6-12} o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6a}; o R^5 y R^{6a} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g}.

[0075] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, o –CN. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, o

halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno, Me, -OMe, F, o Cl. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno o F. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es F.

[0076] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},
alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$,$-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno,

haloalquilo C_{1-3}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{2d}, y cada fenilo está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{2f}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o heteroarilo; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S.

[0077] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, o alcoxialquilo C_{2-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, o alcoxialquilo C_{2-3}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno o Me.

[0078] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2d} es independientemente
$-N(R^{2d1})(R^{2d2})$, $-OR^{2d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, o arilo C_{6-12}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el

compuesto en donde cada R^{2d} es independientemente -N(R^{2d1})(R^{2d2}), -OR^{2d1}, cicloalquilo C_{3-8}, o fenilo.

[0079] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o –C(O)O(alquilo C_{1-4}). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno o –C(O)O(alquilo C_{1-4}). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno o –C(O)OtBu. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib) o (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2d1} y R^{2d2} es hidrógeno.

[0080] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2f} es independientemente
alcoxi C_{1-6} o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2f} es independientemente alcoxi C_{1-3} o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{2f} es independientemente -OMe o F.

[0081] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -OC(O)R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})(R^{2b}), -N(R^{2a})C(O)R^{2b}, -OC(O)N(R^{2a})(R^{2b}), -N(R^{2a})C(O)OR^{2b}, -N(R^{2a})(R^{2b}), -OR^{2a},

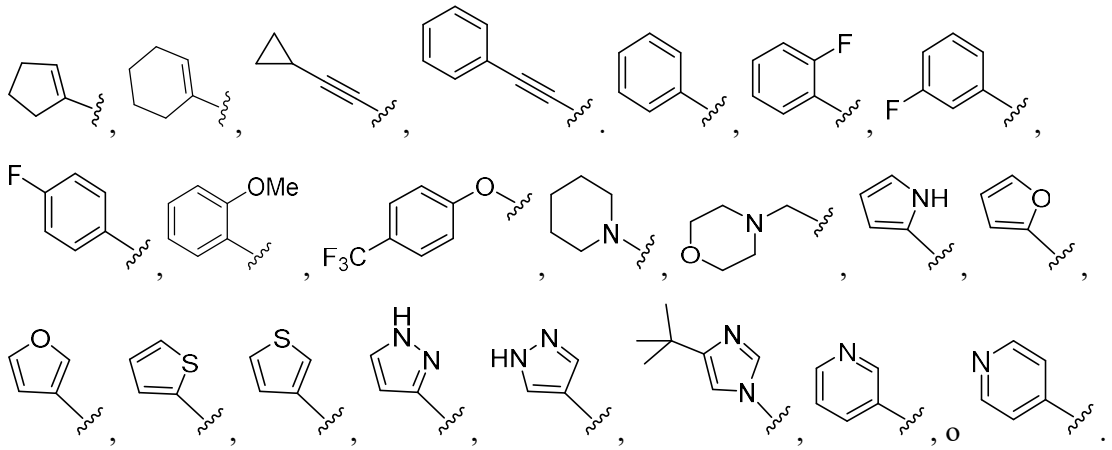
-$S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},
alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}; cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, o haloalquilo C_{1-6}; cada R^{2d} es independientemente -$N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -OR^{2d1}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}; cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o –C(O)O-(alquilo C_{1-6}); y cada R^{2f} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, o halógeno.

[0082] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -OR^{2a}, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, un anillo heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}; cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, o alcoxialquilo C_{2-6}; cada R^{2d} es independientemente -$N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -OR^{2d1}, cicloalquilo C_{3-10}, o arilo C_{6-12}; cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o
–C(O)O-(alquilo C_{1-4}); y cada R^{2f} es independientemente alcoxi C_{1-6} o halógeno.

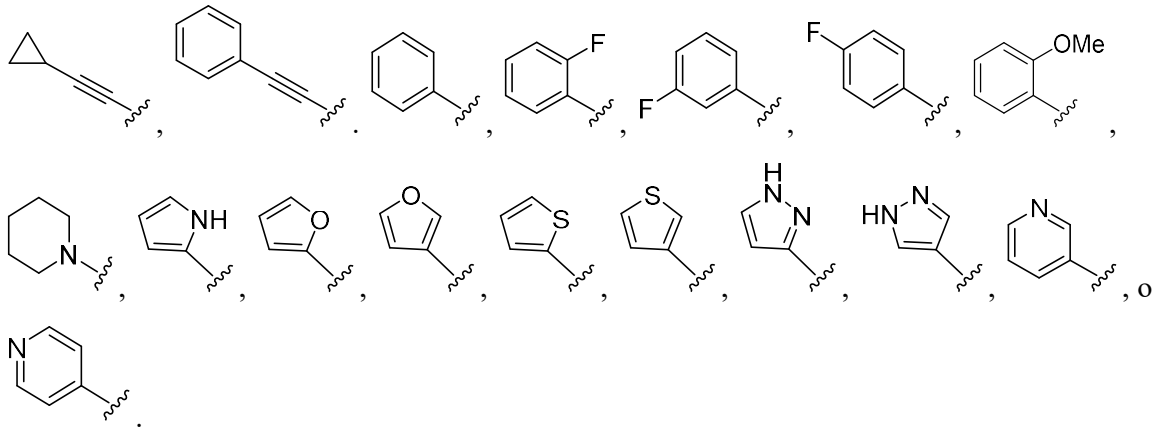
[0083] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O, o un anillo heteroarilo de 5 a 6

miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{2d}, y cada fenilo está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{2f}; cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, o alcoxialquilo C_{2-3}; cada R^{2d} es independientemente $-N(R^{2d1})(R^{2d2})$, $-OR^{2d1}$, cicloalquilo C_{3-8}, o fenilo; cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno o –C(O)O-(alquilo C_{1-4}); y cada R^{2f} es independientemente alcoxi C_{1-3} o halógeno.

[0084] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, Me, Et, iPr, $-CH=CH_2$, -CH=CHMe, $-C(Me)=CH_2$, -CMe=CHMe, $-CH=C(Me)_2$, -CH=CHEt, -C≡CH, -C≡C-Me, -C≡C-Et, -C≡C-tBu, $-C≡C-CH_2OH$, $-C≡C-CMe_2(OH)$, $-C≡C-CH_2NH_2$, $-C≡C-CH_2NHC(O)OtBu$, $-C≡C-CMe_2(SO_2Me)$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, -OMe, -OEt, $-OCH_2CH=CH_2$, $-CH_2OMe$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2COOEt$, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, -C(O)H, -COOH, -COOMe, -NHCOMe, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OMe$, $-NHSO_2Me$, -OH, -NH-N=CH-OEt, $-NH_2$-NH_2, SMe, SO_2Me, ciclopropilo,



[0085] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, Me, Et, iPr, $-CH=CH_2$, $-C(Me)=CH_2$, -C≡C-Me, -C≡C-tBu, $-C≡C-CH_2OH$, $-C≡C-CH_2NH_2$, $-C≡C-CH_2NHC(O)OtBu$, $-CH_2OH$, -OMe, $-CH_2OMe$, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, -C(O)H, -COOH, -COOMe, -NHCOMe, $-NH_2$, -NHMe, $-NMe_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OMe$, $-NHSO_2Me$, -OH, ciclopropilo,

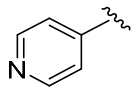


[0086] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, $-N(R^{3a})(R^{3b})$, $-OR^{3a}$, $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},
alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}.

[0087] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, $-N(R^{3a})(R^{3b})$, $-OR^{3a}$, $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},
alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}; cada R^{3a} y R^{3b} es

independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, o alcoxialquilo C_{2-6}; cada R^{3d} es independientemente -$N(R^{3d1})(R^{3d2})$, -OR^{3d1}, cicloalquilo C_{3-10}, o arilo C_{6-12}; cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, o –C(O)O-(alquilo C_{1-4}); y cada R^{3f} es independientemente alcoxi C_{1-6} o halógeno.

[0088] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, -NO_2, -$C(O)OR^{3a}$, -$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; y cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, -CN, -NO_2, -$C(O)OR^{3a}$, -$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos cada N; y cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, Me, Et, -CH_2OH, -OMe, -CH_2OMe, F, Cl, Br, -CF_3, -CN, -NO_2, -COOMe, -$CONH_2$, -NH_2, -$NHSO_2Me$, o

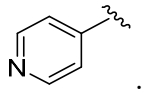


.

[0089] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, -CN, -NO_2, -$C(O)OR^{3a}$, -$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; y cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto

en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OR^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, o heteroarilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-C(O)OR^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos cada N; y cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}.

[0090] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, halógeno, -CN o $-NO_2$. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, Me, Et, $-CH_2OH$, -OMe, $-CH_2OMe$, F, Cl, Br, -CN, $-NO_2$, -COOMe, $-CONH_2$, $-NH_2$, $-NHSO_2Me$, o



.

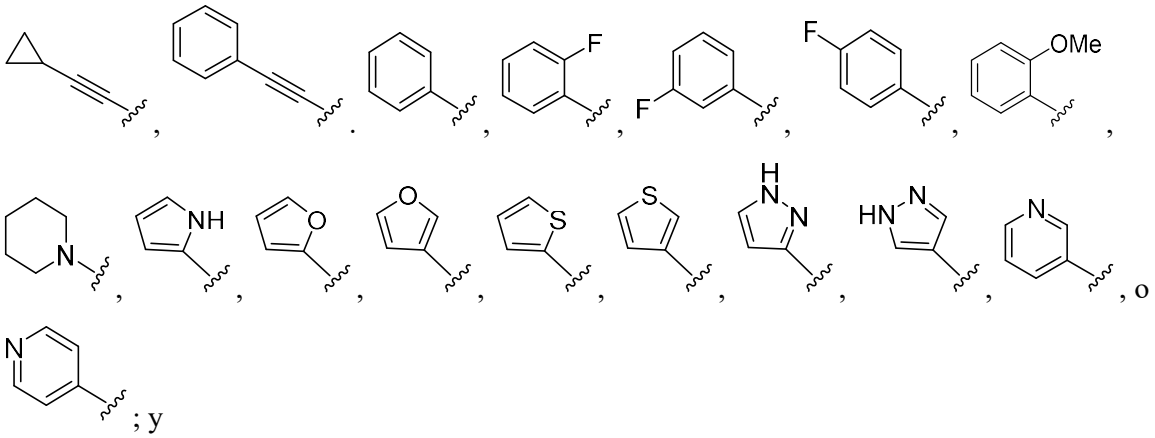
[0091] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}; cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, o alcoxialquilo C_{2-6}; cada R^{2d} es independientemente $-N(R^{2d1})(R^{2d2})$, $-OR^{2d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, o arilo C_{6-12}; cada R^{2f} es independientemente alcoxi C_{1-6} o halógeno; el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$,

-$N(R^{3a})(R^{3b})$, -OR^{3a}, -$S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S.

[0092] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{2d}, y cada fenilo está opcionalmente sustituido con 1 grupo R^{2f}; cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, o alcoxialquilo C_{2-3}; cada R^{2d} es independientemente -$N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -OR^{2d1}, cicloalquilo C_{3-8}, o fenilo; cada R^{2f} es independientemente alcoxi C_{1-3} o halógeno; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, -NO_2, -$C(O)OR^{3a}$,
-$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, o heteroarilo; cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S.

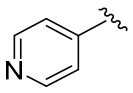
[0093] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, F o Cl. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es F. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es Cl.

[0094] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 es hidrógeno, Me, Et, iPr, -CH=CH_2, -C(Me)=CH_2, -C≡C-Me, -C≡C-tBu, -C≡C-CH_2OH, -C≡C-CH_2NH_2, -C≡C-$CH_2NHC(O)OtBu$, -CH_2OH, -OMe, -CH_2OMe, F, Cl, Br, I, -CF_3, -CN, -NO, -NO_2, -C(O)H, -COOH, -COOMe, -NHCOMe, -NH_2, -NHMe, -NMe_2, -$NHCH_2CH_2OH$, -$NHCH_2CH_2OMe$, -$NHSO_2Me$, -OH, ciclopropilo,



; y

R^3 es hidrógeno, Me, Et, -CH_2OH, -OMe, -CH_2OMe, F, Cl, Br, -CN, -NO_2, -COOMe, -$CONH_2$, -NH_2, -$NHSO_2Me$, o



.

[0095] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno, F o Cl. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 es F.

[0096] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, o –CN. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib),

(Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, Me, F, Cl, o Br. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, F, o Cl. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es F.

[0097] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 y R^3 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 y R^4 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2 y R^4 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8),o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

[0098] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el

compuesto en donde R^1, R^2, y R^3 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8),o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1, R^2, y R^4 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1, R^3, y R^4 son cada uno hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^2, R^3, y R^4 son cada uno hidrógeno.

[0099] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, halógeno, -CN o $-NO_2$; R^4 es hidrógeno o halógeno; y R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}.

[0100] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, halógeno, -CN o $-NO_2$; R^4 es hidrógeno; y R^7 es hidrógeno.

[0101] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-C(O)OR^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, $-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}, y cada arilo

está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2f}; cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, o alcoxialquilo C_{2-6}; cada R^{2d} es independientemente $-N(R^{2d1})(R^{2d2})$, $-OR^{2d1}$, cicloalquilo C_{3-10}, o arilo C_{6-12}; cada R^{2f} es independientemente alcoxi C_{1-6} o halógeno; el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{3a}$, $-C(O)OR^{3a}$, $-OC(O)R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, $-N(R^{3a})(R^{3b})$, $-OR^{3a}$, $-S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, $-N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde cada alquenilo o alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3d}, y cada arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{3f}; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; y R^4 es hidrógeno.

[0102] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno o F; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno, -CN o $-NO_2$; y R^4 es hidrógeno, F, o Cl.

[0103] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno, -CN o $-NO_2$; y R^4 es hidrógeno.

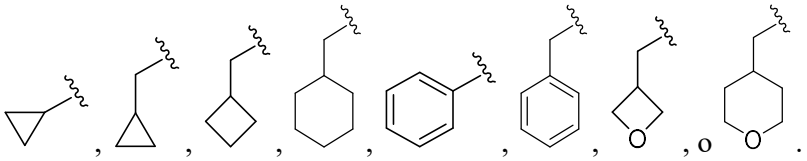
[0104] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3},

alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, halógeno, -CN o $-NO_2$; y R^4 es hidrógeno.

[0105] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ib), (Ic), (IIa), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, o heteroarilo; R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S.

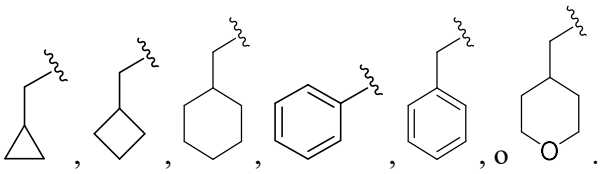
[0106] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a}; R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$; R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-4}; y el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a}; R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$; R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-4}, en donde R^{5a1} y R^{5a2} son diferentes; y el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxialquilo C_{2-3}, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, alquilo C_{1-3}-fenilo, o alquilo C_{1-3}-(heterocicloalquilo), en donde el alquilo está

opcionalmente sustituido con R^{5a}; R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$; R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente Me o tBu, en donde R^{5a1} y R^{5a2} son diferentes; y el heterocicloalquilo es un anillo de 6 miembros que tiene 1 heteroátomo N u O. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es Me, Et, nPr, nBu, $-CH_2CMe_3$, $-CH_2C{\equiv}CMe$, $-CH_2CH_2C{\equiv}CH$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OSi(Me)_2(tBu)$, CF_3, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_3$,



[0107] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a}; R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$; R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-4}; el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a}; R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$; R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-4}, en donde R^{5a1} y R^{5a2} son diferentes; y el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxialquilo C_{2-3}, alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, alquilo C_{1-3}-fenilo, o alquilo C_{1-3}-(heterocicloalquilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{5a}; R^{5a} es $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$; R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente Me o tBu, en donde R^{5a1} y R^{5a2} son diferentes; y el heterocicloalquilo es un anillo de 6 miembros que tiene 1 heteroátomo N u O.

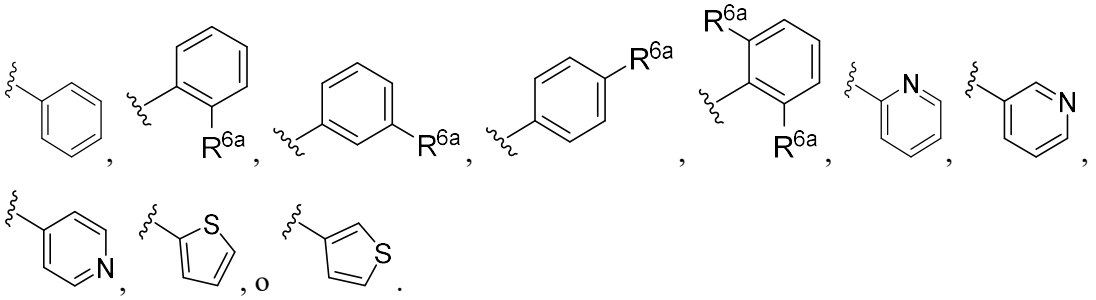
[0108] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es Me, Et, nPr, nBu, $-CH_2CMe_3$, $-CH_2C{\equiv}CMe$, $-CH_2CH_2C{\equiv}CH$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OSi(Me)_2(tBu)$,



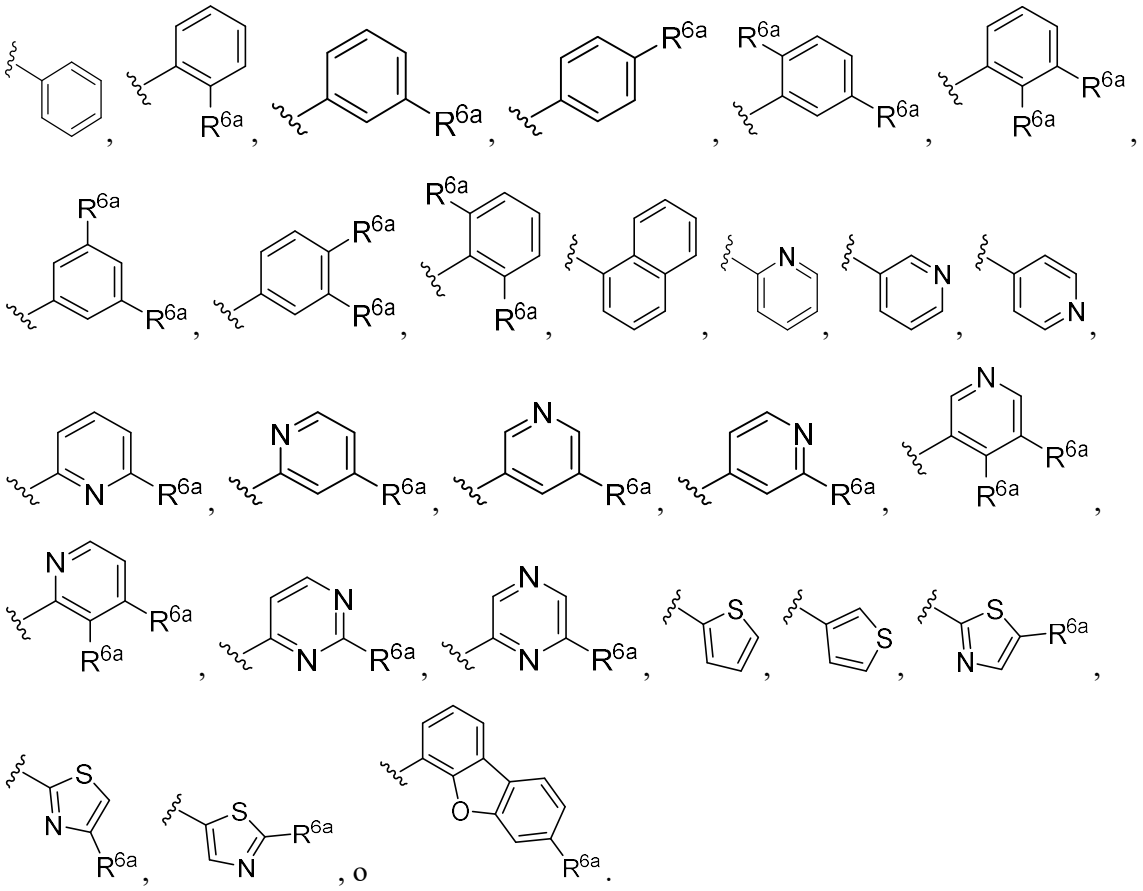
[0109] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-4}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^{5a1} y R^{5a2} son cada uno Me o tBu. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^{5a1} y R^{5a2} son diferentes.

[0110] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es fenilo, naftilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, o dibenzofurilo, los cuales están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{6a}.

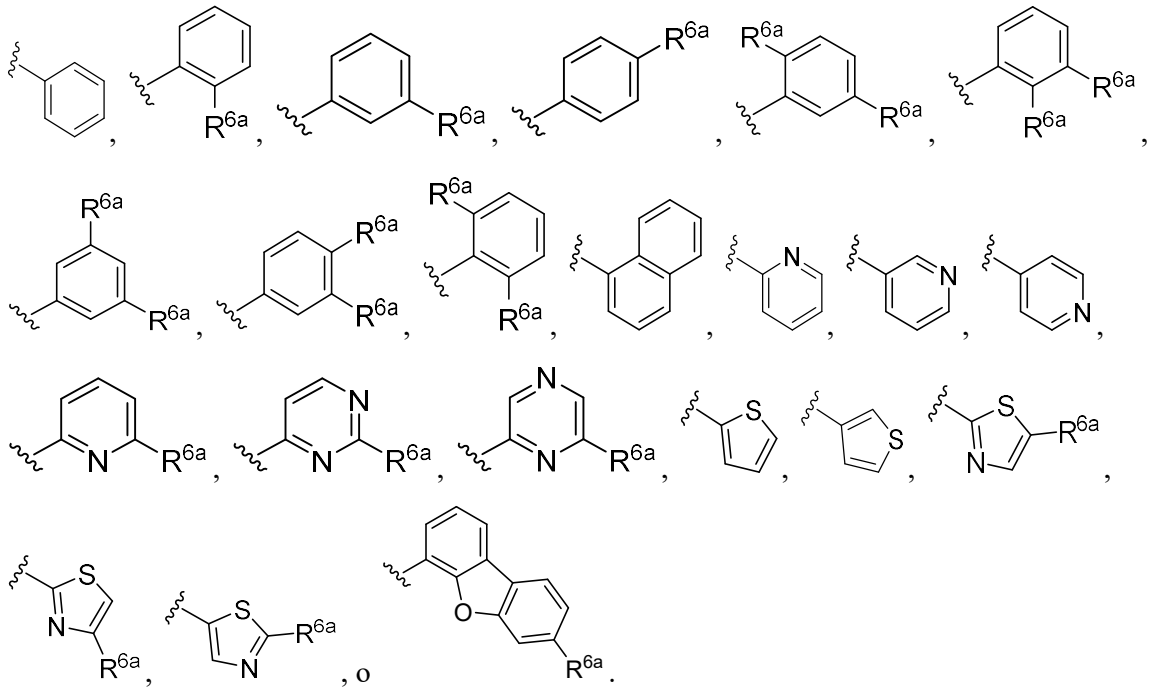
[0111] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, los cuales están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{6a}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es fenilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridilo, o pirimidinilo, los cuales están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{6a}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es fenilo, tienilo, o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es



[0112] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es



[0113] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es

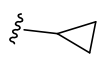


[0114] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^7 es hidrógeno, Me, Et, OMe, -CH_2OH, -CH_2OMe, -CH_2NMe_2, Cl, CHF_2, OH, NH_2, SMe, o

 .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^7 es hidrógeno, Me, -CH_2OMe, CHF_2, o NH_2.

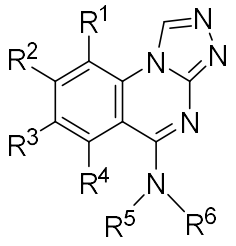
[0115] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^7 es hidrógeno, Me, Et, OMe, -CH_2NMe_2, Cl, OH, NH_2, SMe, o

 .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) , (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^7 es hidrógeno o Me. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) , (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), o (IIc-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, es el compuesto en donde R^7 es hidrógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) , (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^7 es Me.

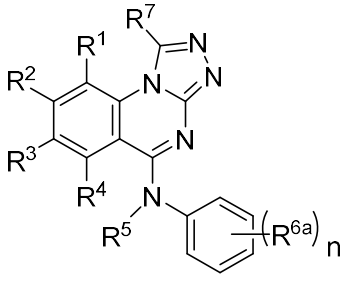
[0116] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I-1):



(I-1),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

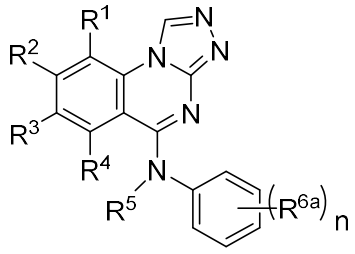
[0117] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIa):



(IIa),

en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 3.

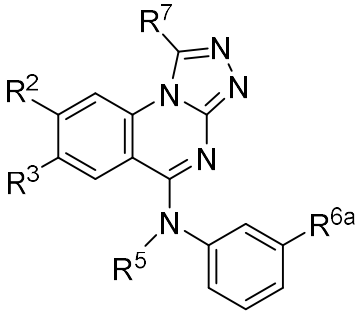
[0118] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



(Ia),

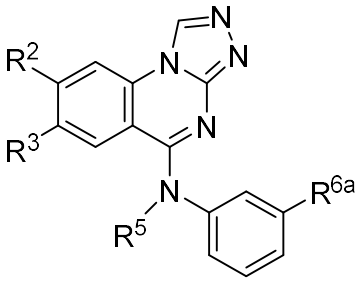
en donde n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 3.

[0119] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIa-1):



(IIa-1).

[0120] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ia-1):



(Ia-1).

[0121] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), o (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es

independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (un grupo metilo y un grupo etilo, por ejemplo), un grupo C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido (por ejemplo un grupo 1-propinilo; un átomo de halógeno, un grupo hidroxi y un grupo metoxi etc. se ejemplifican como el sustituyente de los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo), un grupo alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido (un átomo de halógeno se ejemplifica como el sustituyente), grupo cicloalquilo C_3-C_6 (por ejemplo un grupo ciclopropilo y un grupo ciclohexilo), un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo acetilamino, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo formilo, un grupo amino cíclico saturado de 5 a 6 miembros (se ejemplifican un grupo morfolino, un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo), un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros (se ejemplifican un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo metilpirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo etc.), un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido (ejemplos del sustituyente incluyen grupo alquilo C_1-C_6, grupo cicloalquilo C_3-C_6, un átomo de halógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo acetilamino etc.) y similares.

[0122] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f}.

[0123] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f}; cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; cada R^{6e} es independientemente

alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -$C(O)OR^{6e1}$, -$OC(O)R^{6e1}$, -$C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, -$N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, -OR^{6e1}, -$S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, -$N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$; cada R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; R^{6f} es $–OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$; y R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, –CN, -NO_2, -$C(O)R^{6b}$, -$C(O)OR^{6b}$, -$C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, -$N(R^{6b})(R^{6c})$, -OR^{6b}, cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S, en donde el cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^{6e}, y el alquilo está opcionalmente sustituido con R^{6f}; cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -$C(O)OR^{6e1}$, -$OC(O)R^{6e1}$, -$N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, -OR^{6e1}; cada R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; R^{6f} es $–OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$; y R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente Me o tBu.

[0124] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno o alquilo

C_{1-3}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b} y R^{6c} es independientemente hidrógeno o Me.

[0125] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, o cicloalquilo C_{3-10}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o haloalquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno o Me.

[0126] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 (se ejemplifican un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo tert-butilo), un grupo alquenilo C_2-C_6, un grupo alquinilo C_2-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6 (un grupo metoxi, por ejemplo), un grupo cicloalquilo C_3-C_6, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo formilo, un grupo acetilamino y similares.

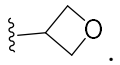
[0127] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-OR^{6e1}$, $-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$; y cada R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-OR^{6e1}$; y cada R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, o $-OR^{6e1}$; y cada R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}.

[0128] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6n} es alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, $-C(O)OR^{6n1}$, $-OC(O)R^{6n1}$, $-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$, $-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$, =O, o –OH; en donde cada R^{6n1} y R^{6n2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o hidroxialquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6n} es alquilo C_{1-6}, $-C(O)OR^{6n1}$, o $-OC(O)R^{6n1}$, $-C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$, $-OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, $-N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$, =O, o –OH; en donde cada R^{6n1} y R^{6n2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6n} es independientemente Me o CO_2tBu.

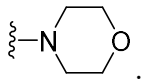
[0129] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6},

alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6h1}$, $-C(O)OR^{6h1}$, $-OC(O)R^{6h1}$, $-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, $-OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$, $-N(R^{6h1})(R^{6h2})$, =O, –OH, $-SR^{6h1}$, $-S(O)R^{6h1}$, $-S(O)_2R^{6h1}$, $-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo); en donde cada R^{6h1} y R^{6h2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, o alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, $-C(O)R^{6h1}$, $-C(O)OR^{6h1}$, $-N(R^{6h1})(R^{6h2})$, =O, o heterocicloalquilo; en donde cada R^{6h1} y R^{6h2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o hidroxialquilo C_{1-6}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6h} es independientemente Me, $-CH_2OH$, $-CH_2NHMe$, OMe, NH_2, CF_3, CN, -(CO)Me, -(CO)tBu, $-(CO)-CH_2OH$, CO_2Me, CO_2tBu, =O, o



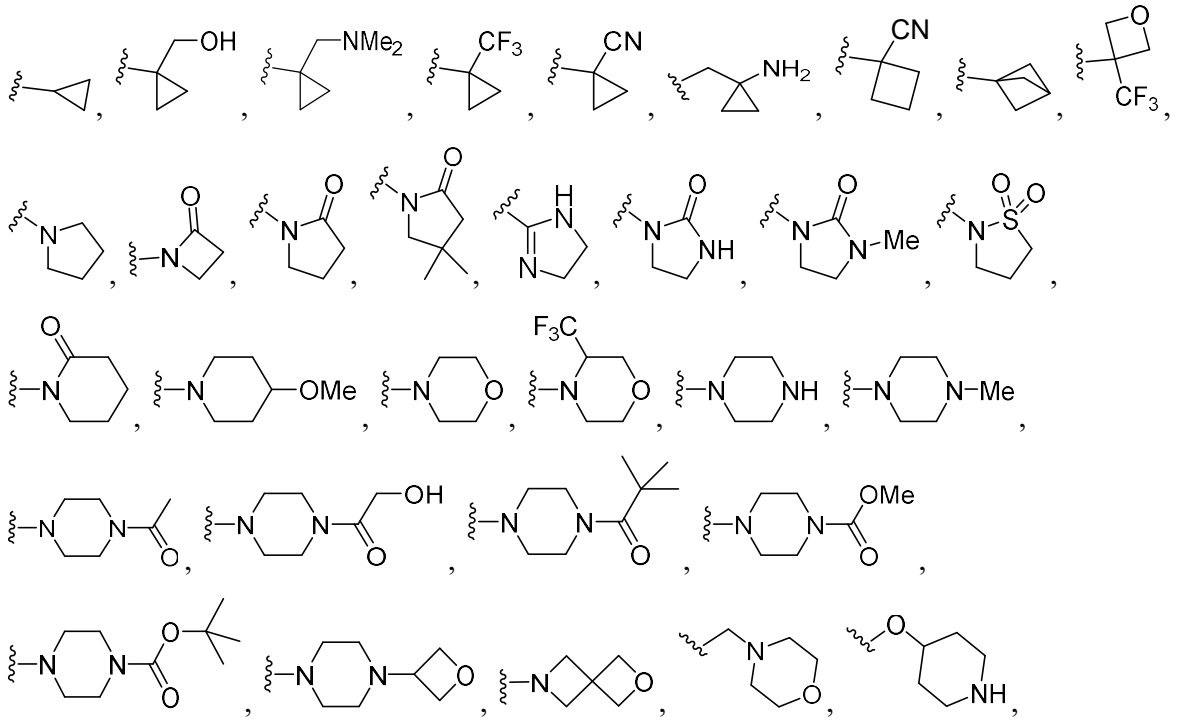
[0130] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6m} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6m1}$, $-C(O)OR^{6m1}$, $-OC(O)R^{6m1}$, $-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, $-N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$, $-OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, $-N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$, $-C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$, $-N(R^{6m1})(R^{6m2})$, =O, –OH, $-SR^{6m1}$, $-S(O)R^{6m1}$, $-S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2})$, $-S(O)_2R^{6m1}$, o $-S(O)_2N(R^{6m1})(R^{6m2})$; en donde cada R^{6m1} y R^{6m2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6m} es independientemente haloalquilo C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6m1}$, $-C(O)OR^{6m1}$, $-C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, $-N(R^{6m1})(R^{6m2})$, =O, –OH, o $-S(O)_2R^{6m1}$; en donde cada R^{6m1} y R^{6m2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, o heterocicloalquilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula

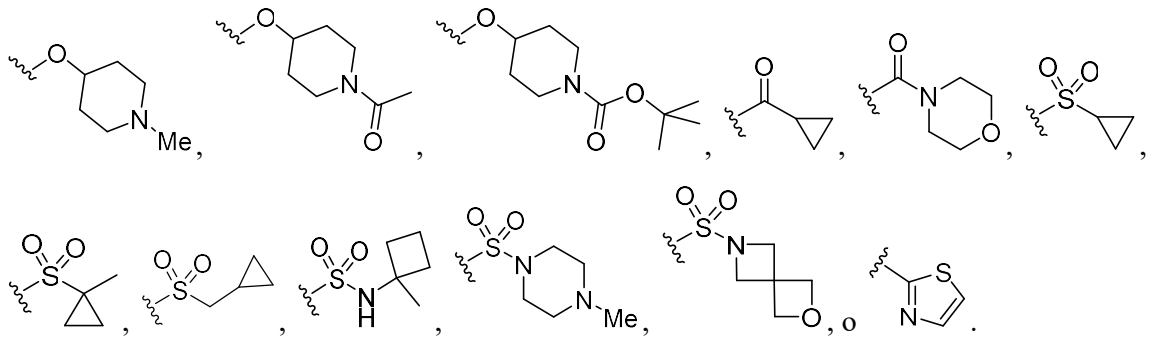
(I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6m} es independientemente OH, CF_3, CN, CO_2H, $CONH_2$, NMe_2, SO_2Me, o



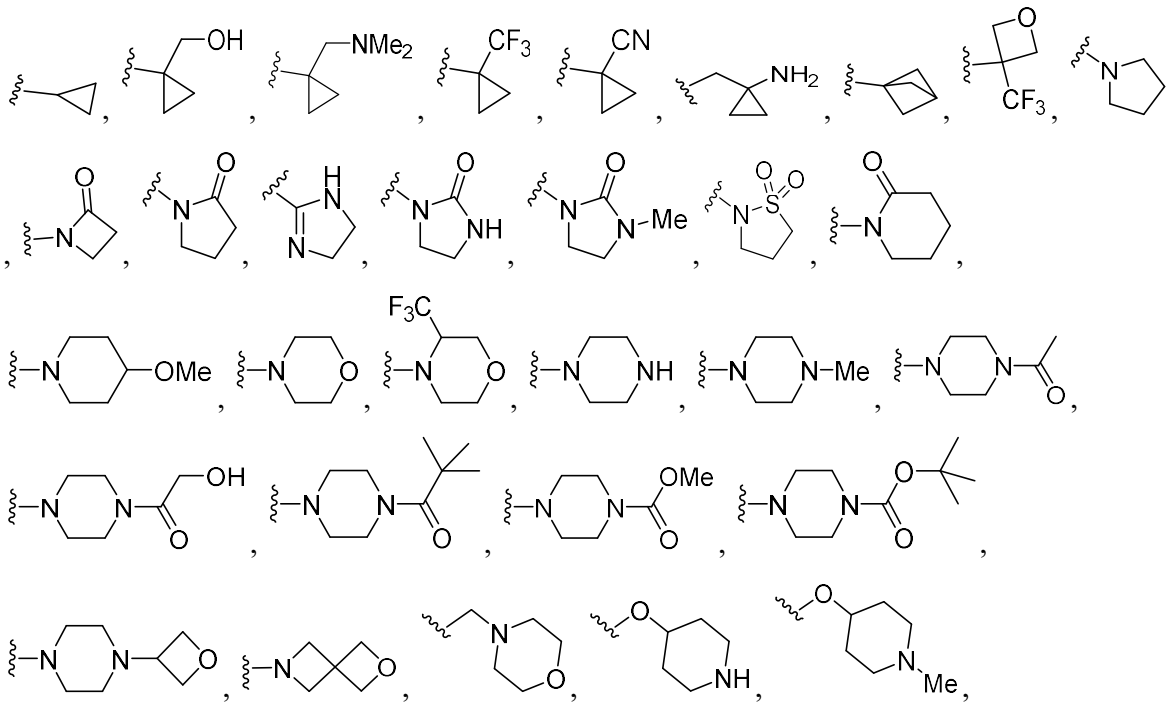
.

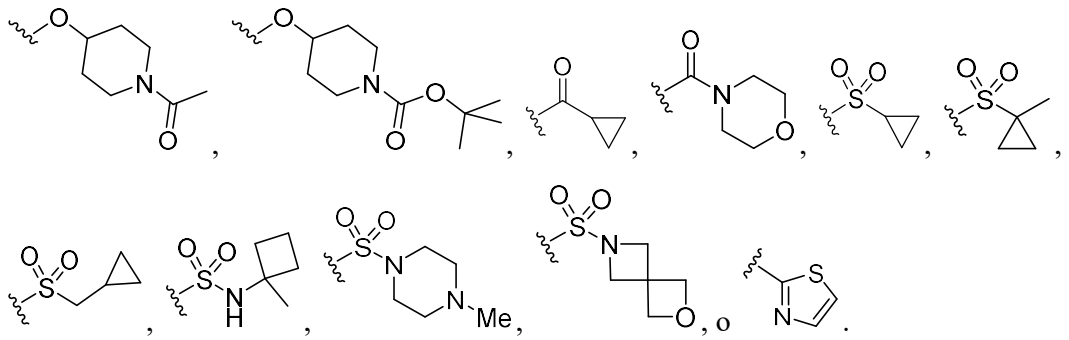
[0131] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es independientemente Me, Et, iPr, tBu, $-CH_2OH$, $-C(OH)Me_2$, -OMe, -OEt, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OMe$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, F, Cl, Br, CHF_2, $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, OCF_3, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)CF_3$, CN, -C(O)Me, -C(O)tBu, CO_2H, CO_2Me, CO_2tBu, $C(O)NH_2$, =O, OH, NH_2, NMe_2, $-NMeCH_2CH_2OMe$, -NHC(O)Me, -NHC(O)tBu, $-NHCO_2tBu$, SO_2Me, SO_2Et, $SO_2(iPr)$, $SO_2(iBu)$, SO_2CF_3, $-CH_2SO_2Me$, $SO(N=H)Me$, SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NMe_2, $-SO_2NHCH_2CH_2OH$, $-NHSO_2Me$, SF_5, $-POMe_2$,





[0132] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es Me, Et, iPr, tBu, -CH_2OH, -$C(OH)Me_2$, -OMe, -OEt, -$OCH_2CH_2CH_3$, -CH_2OMe, -$OCH_2CH_2NMe_2$, F, Cl, Br, CHF_2, -CF_3, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CF_2CH_3, -$C(CH_3)_2CF_3$, OCF_3, -OCH_2CF_3, -$OCH(CH_3)CF_3$, CN, -C(O)Me, -C(O)tBu, CO_2H, CO_2Me, CO_2tBu, $C(O)NH_2$, =O, OH, NH_2, NMe_2, -$NMeCH_2CH_2OMe$, -NHC(O)Me, -NHC(O)tBu, -$NHCO_2tBu$, SO_2Me, SO_2Et, $SO_2(iPr)$, $SO_2(iBu)$, SO_2CF_3, -CH_2SO_2Me, SO(N=H)Me, SO_2NH_2, SO_2NHMe, SO_2NMe_2, -$SO_2NHCH_2CH_2OH$, -$NHSO_2Me$, SF_5, -$POMe_2$,



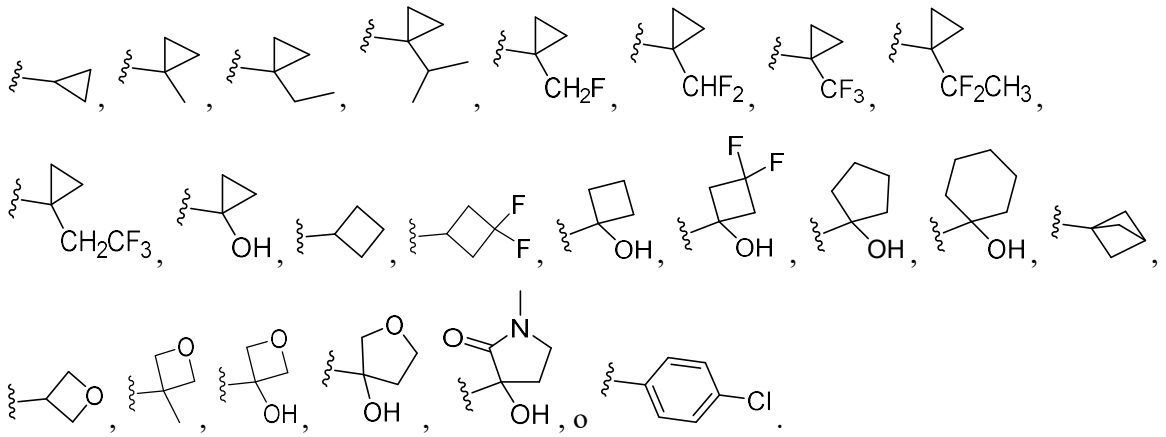


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e} es independientemente Me, Et, tBu, -OMe, F, Cl, $-CF_3$, -NHC(O)Me, o -OH.

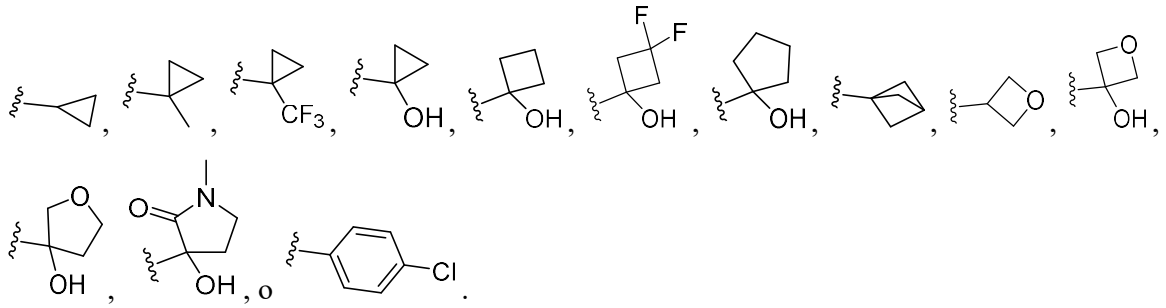
[0133] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}**,** alcoxi C_{1-6} alquilo, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6n}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}alquilo, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6n}.

[0134] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-6}, $-C(O)R^{6j1}$, $-C(O)OR^{6j1}$, $-OC(O)R^{6j1}$, $-C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, $-N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}$, $-OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2})$, $-N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}$**,** $-N(R^{6j1})(R^{6j2})$, =O, $–OR^{6j1}$**,** $-S(O)_2R^{6j1}$, $-Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, o heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p}; en donde cada R^{6j1}, R^{6j2}, y R^{6j3} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

[0135] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente OH, OMe, CH_2OMe, F, CHF_2, CF_3, CN, NH_2, $NH(CO)CF_3$, NH(CO)OtBu, SO_2Me, $Si(iPr)_3$,



[0136] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente OH, OMe, F, CHF_2, CF_3, NH_2, NH(CO)OtBu, SO_2Me, $Si(iPr)_3$,



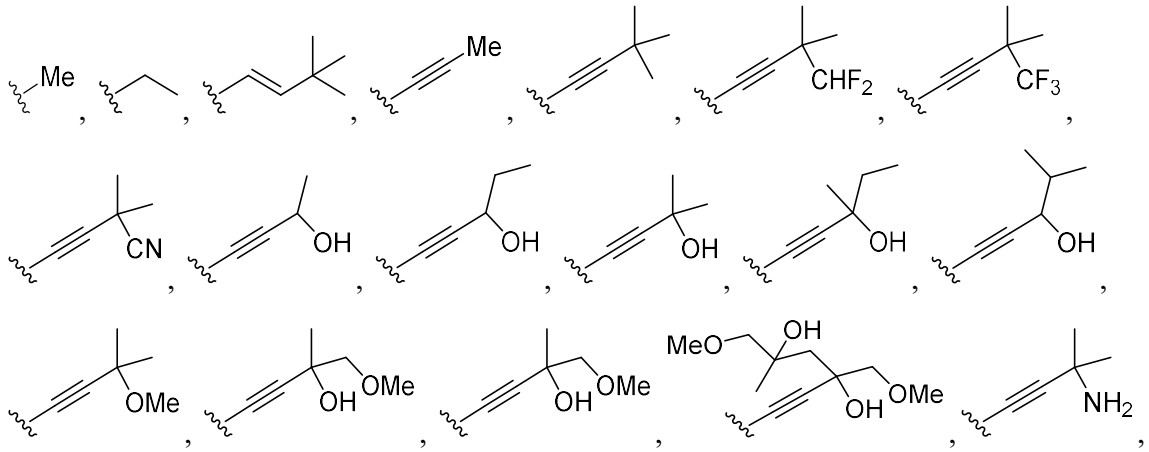
[0137] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6p1}$, $-C(O)OR^{6p1}$, $-OC(O)R^{6p1}$, $-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, $-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$, $-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, $-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$, $-C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2})$, $-N(R^{6p1})(R^{6p2})$, =O, -OH, $-SR^{6p1}$, $-S(O)R^{6p1}$, $-S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}$, $-S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2})$, $-S(O)_2R^{6p1}$, $-S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$, o $-N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$; en donde cada R^{6p1},

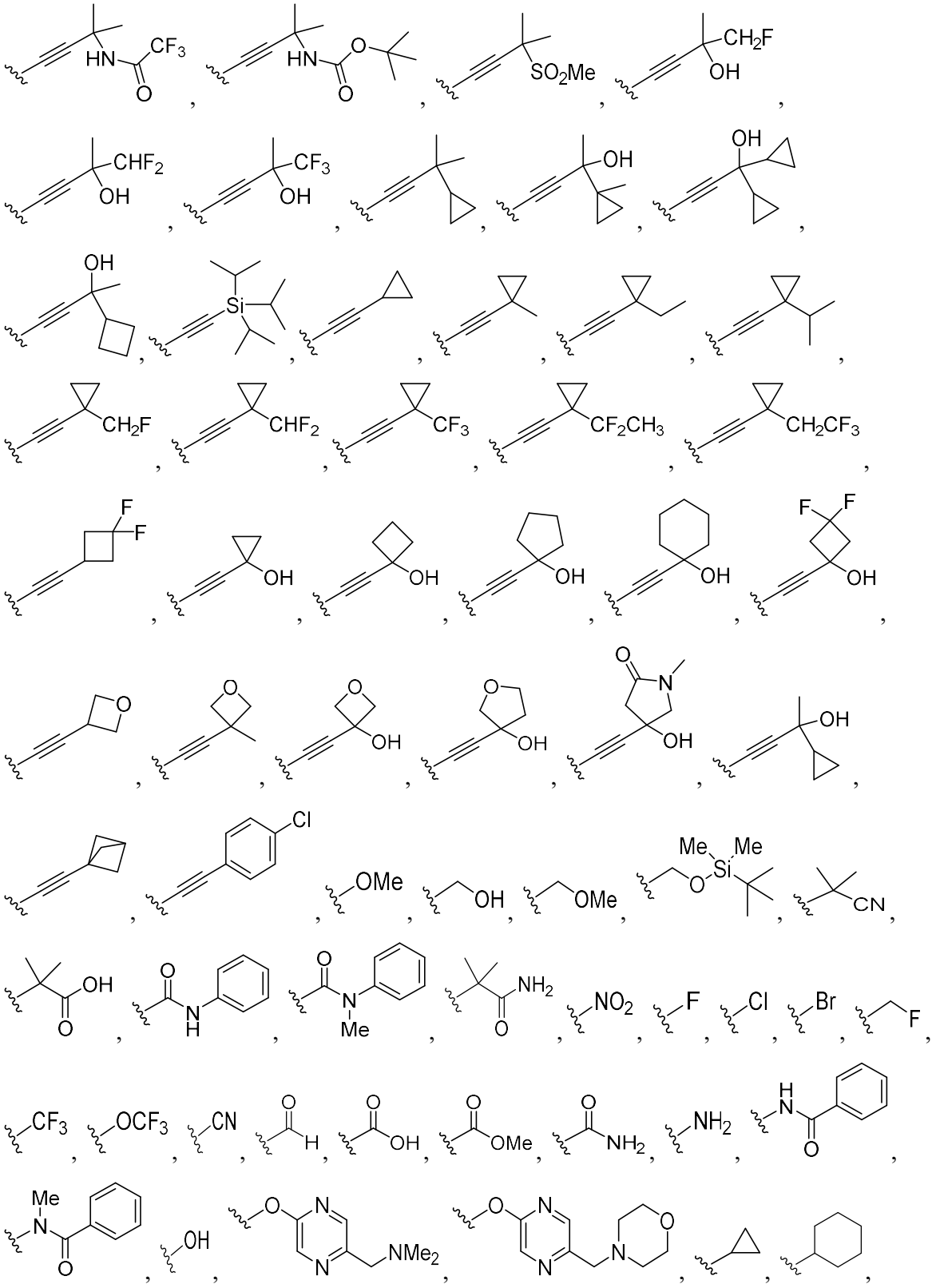
R^{6p2}, y R^{6p3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, o alquilo C_{1-6}-(heteroarilo). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-6}, -CN, $-C(O)R^{6p1}$, $-C(O)OR^{6p1}$, $-OC(O)R^{6p1}$, $-C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, $-N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}$, $-OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2})$, $-N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}$, $-N(R^{6p1})(R^{6p2})$, =O, -OH, $-SR^{6p1}$, $-S(O)R^{6p1}$, $-S(O)_2R^{6p1}$, $-S(O)_2N(R^{6p1})(R^{6p2})$, o $-N(R^{6p1})S(O)_2(R^{6p2})$; en donde cada R^{6p1} y R^{6p2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}.

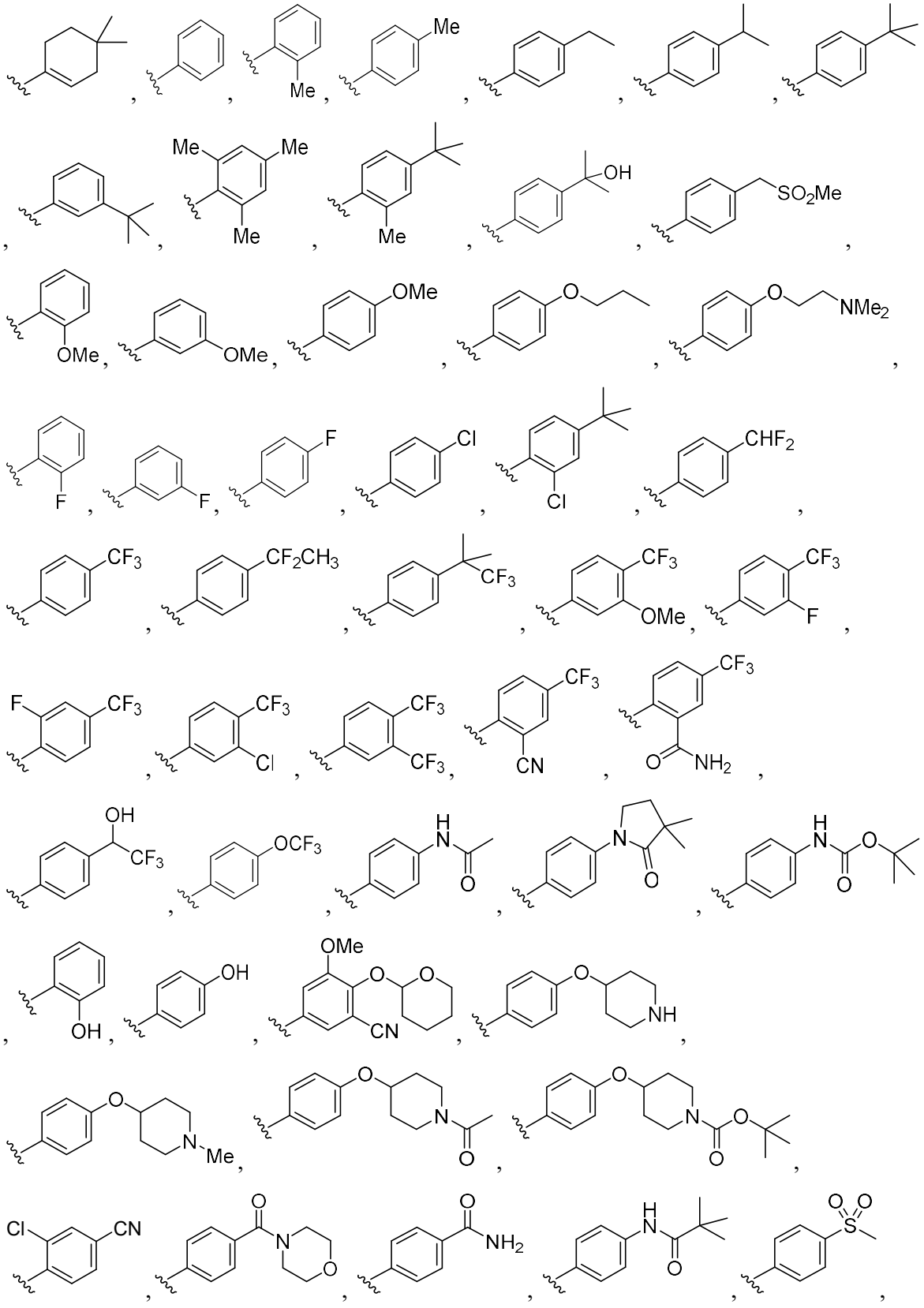
[0138] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6p} es independientemente Me, Et, iPr, F, Cl, CH_2F, CHF_2, CF_3, CF_2CH_3, CH_2CF_3, =O, o OH.

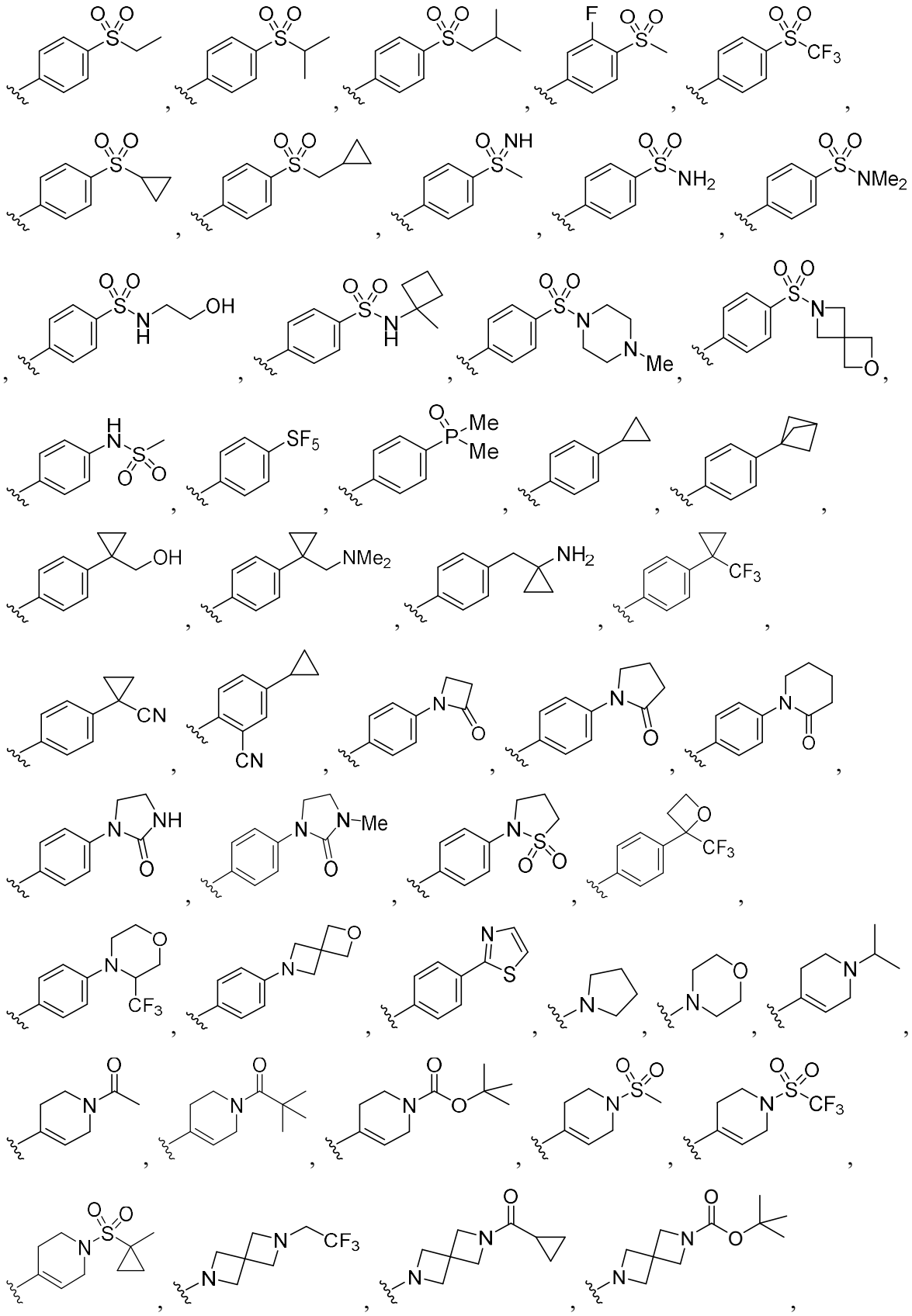
[0139] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6p} es independientemente Me, Cl, CF_3, =O, o OH.

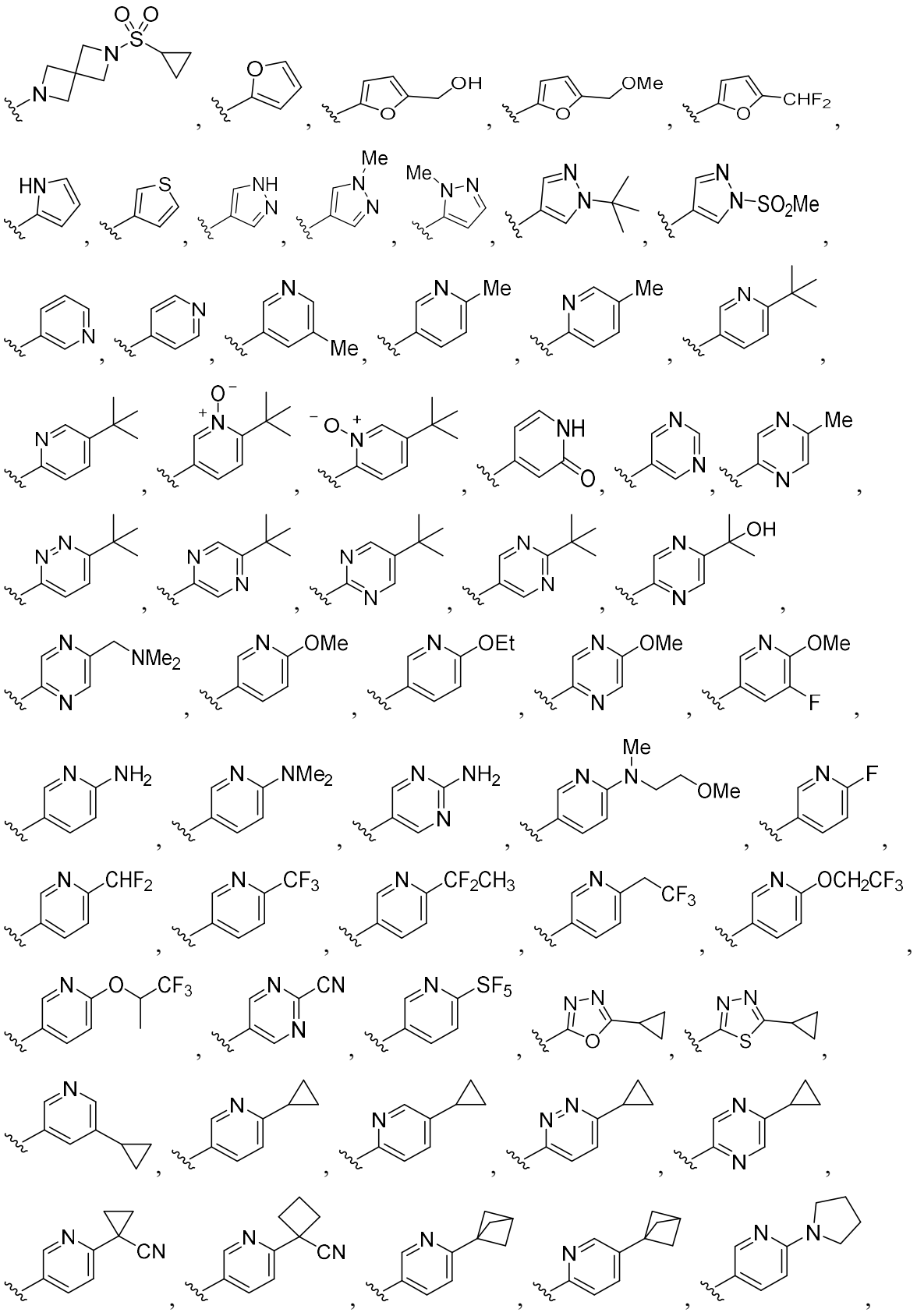
[0140] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente

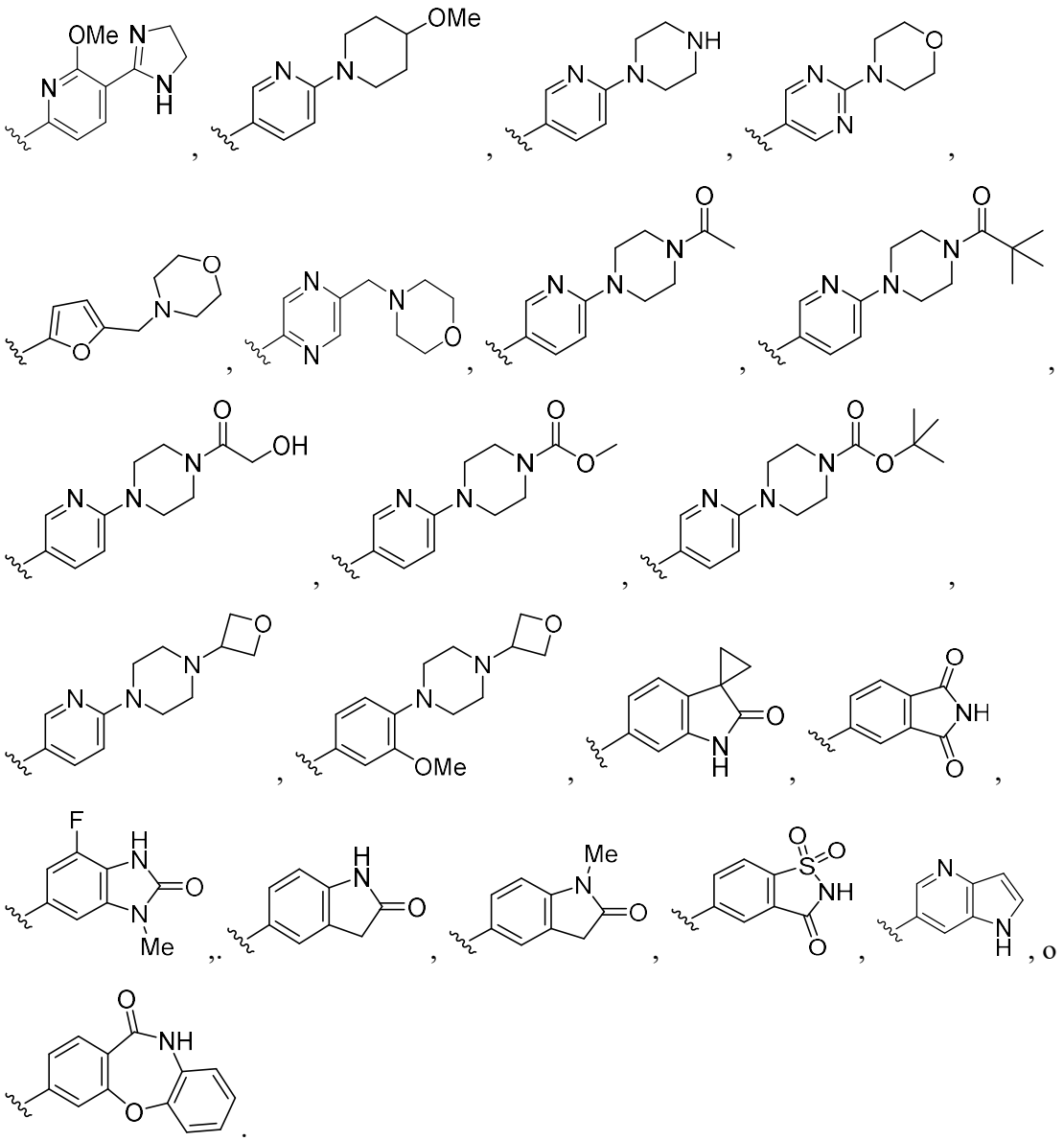




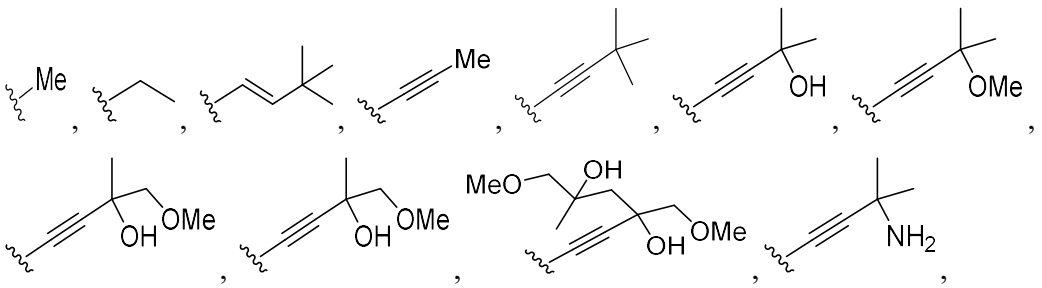

Me
Me
Me
Me
Me
Me
OH
SO2Me
OMe
OMe
OMe
O
O
NMe2
F
F
F
Cl
Cl
CHF2
CF3
CF2CH3
CF3
CF3
OMe
CF3
F
F
CF3
CF3
Cl
CF3
CF3
CF3
CN
CF3
O
NH2
OH
CF3
OCF3
H
N
O
N
O
H
N
O
O
OH
OH
OMe
O
O
CN
O
NH
O
N
Me
O
N
O
O
N
O
O
Cl
CN
O
N
O
O
NH2
H
N
O
O
O
S

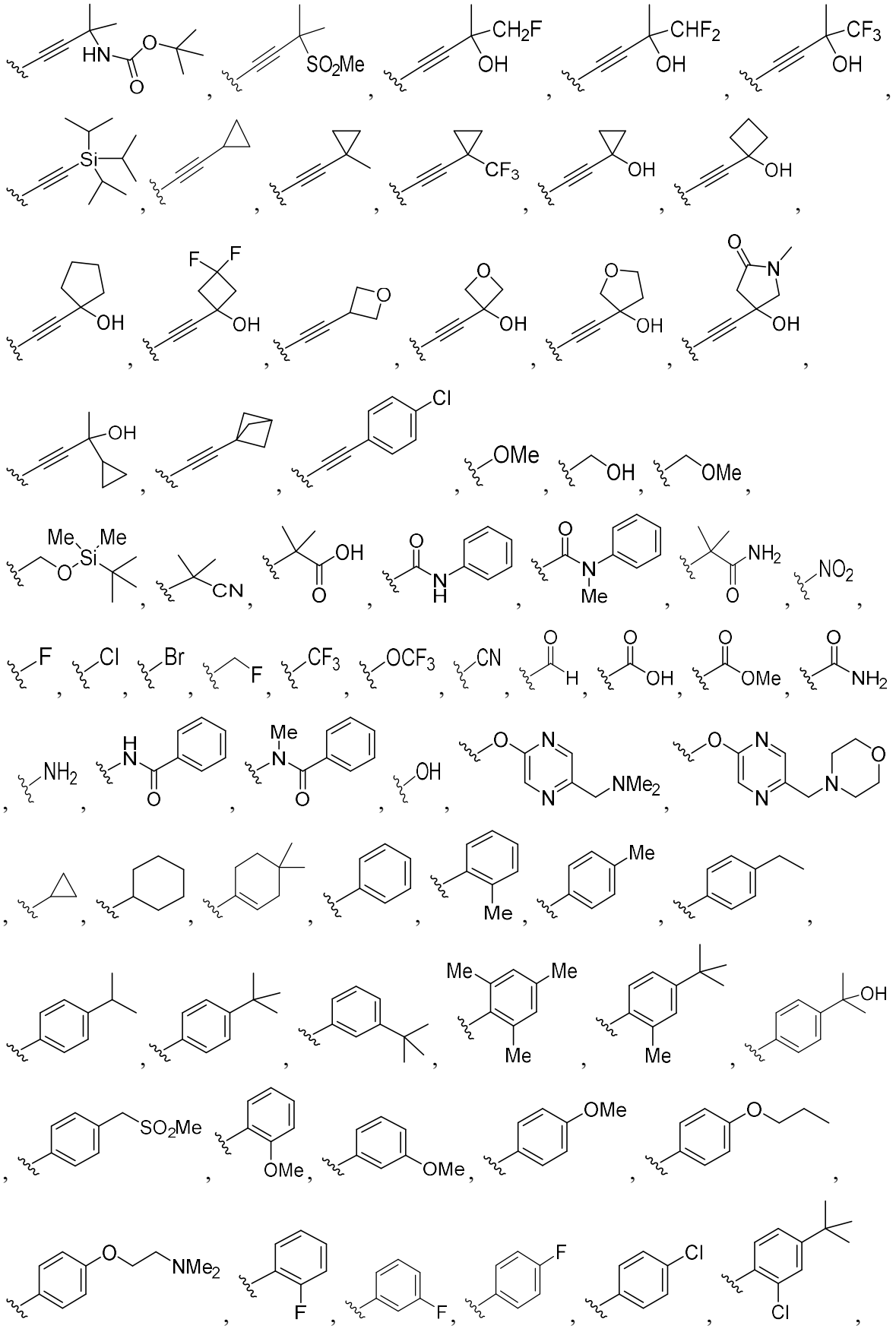


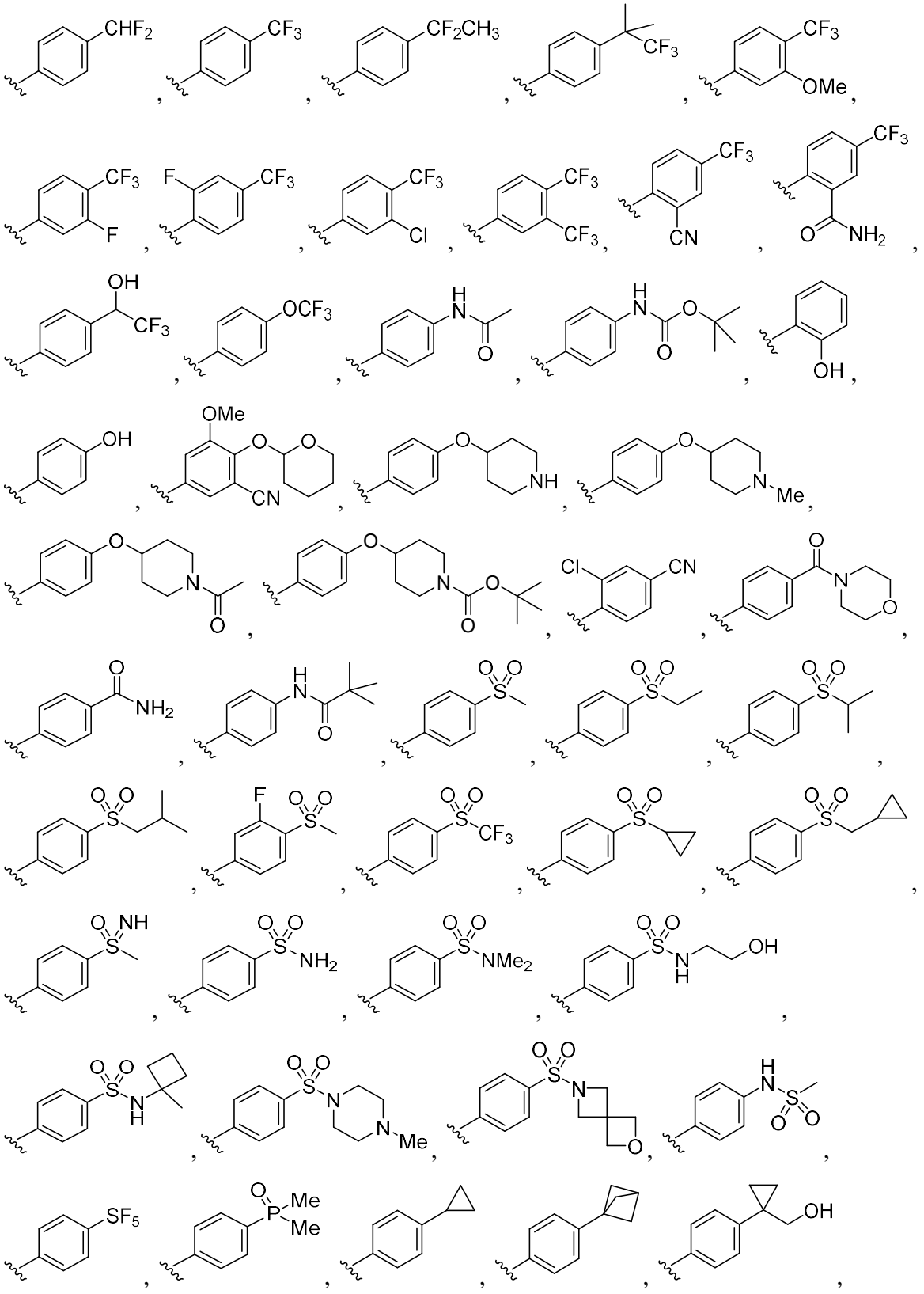


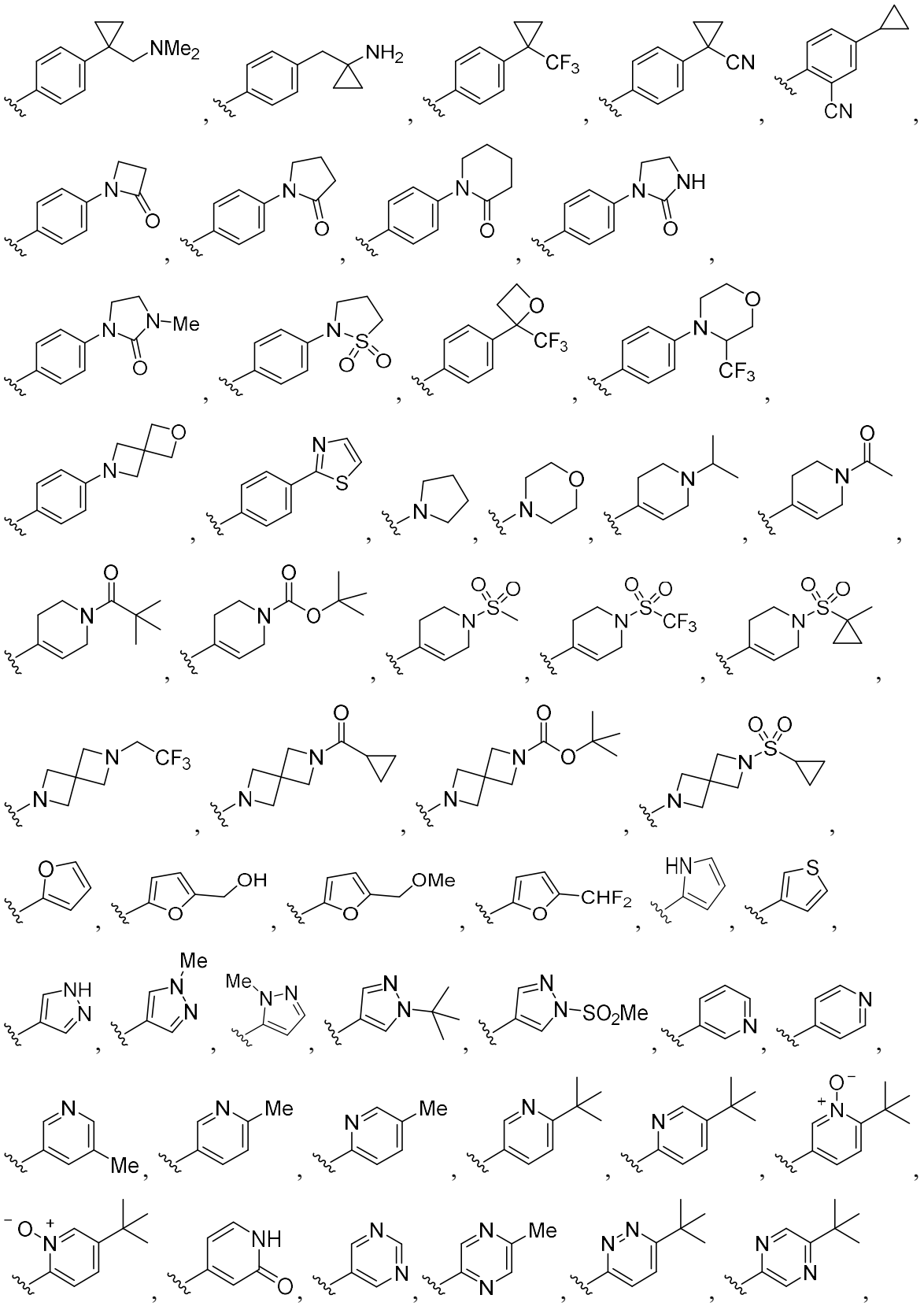


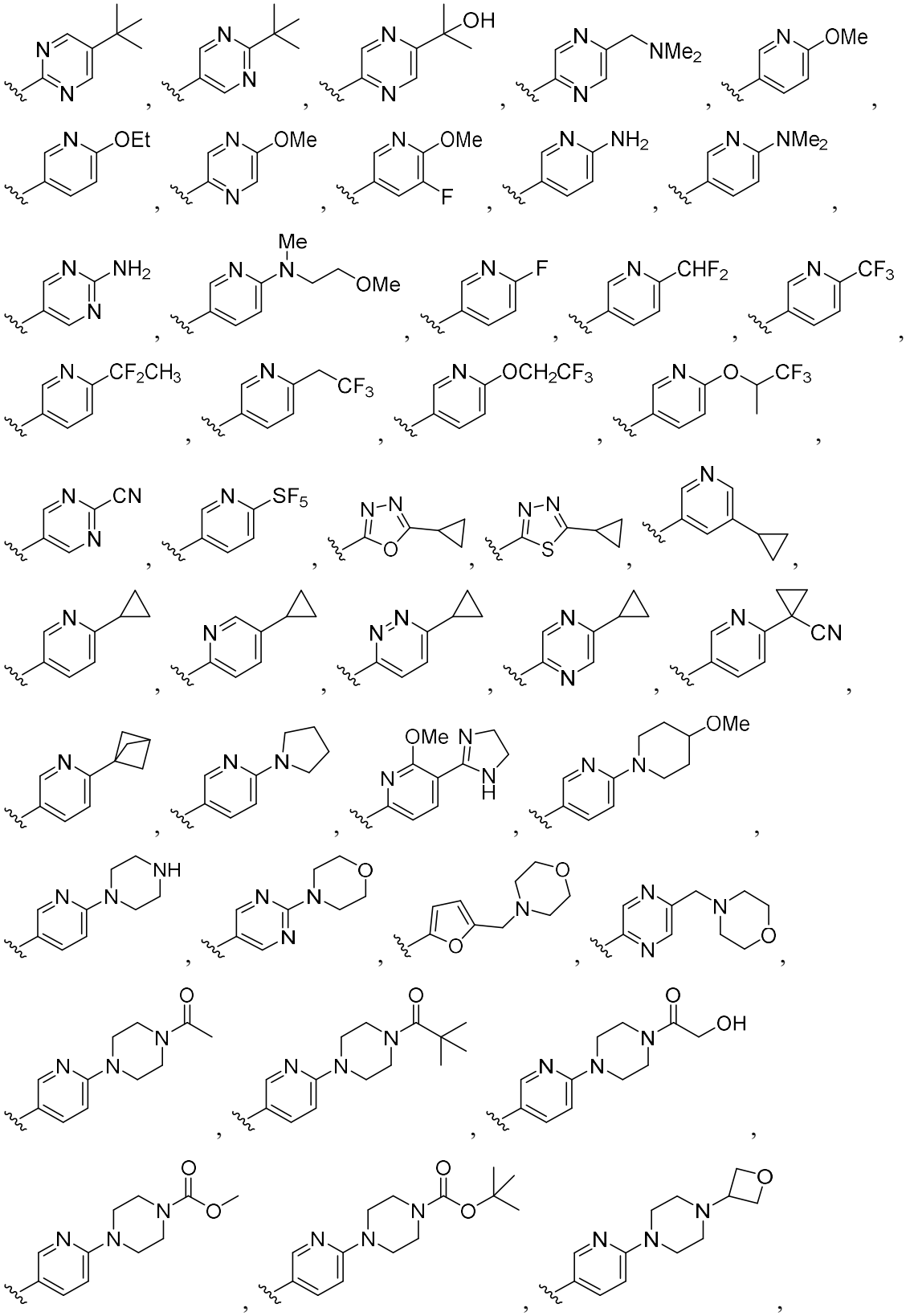
[0141] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente

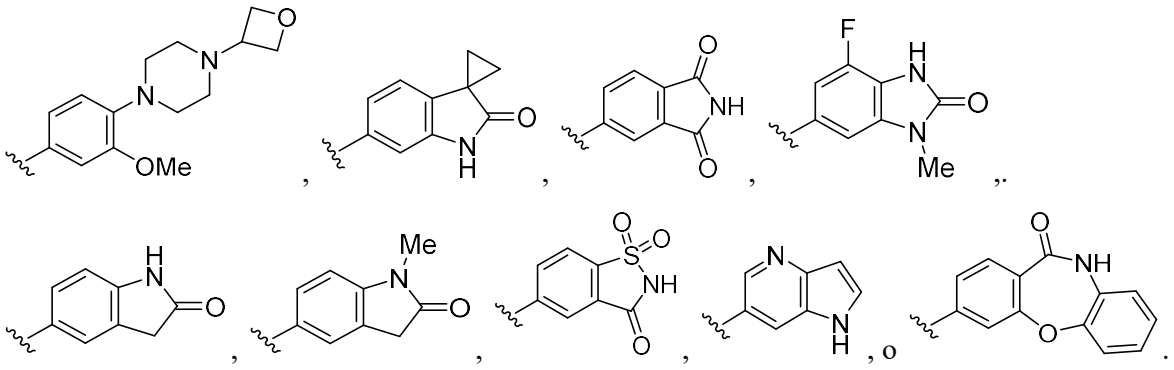




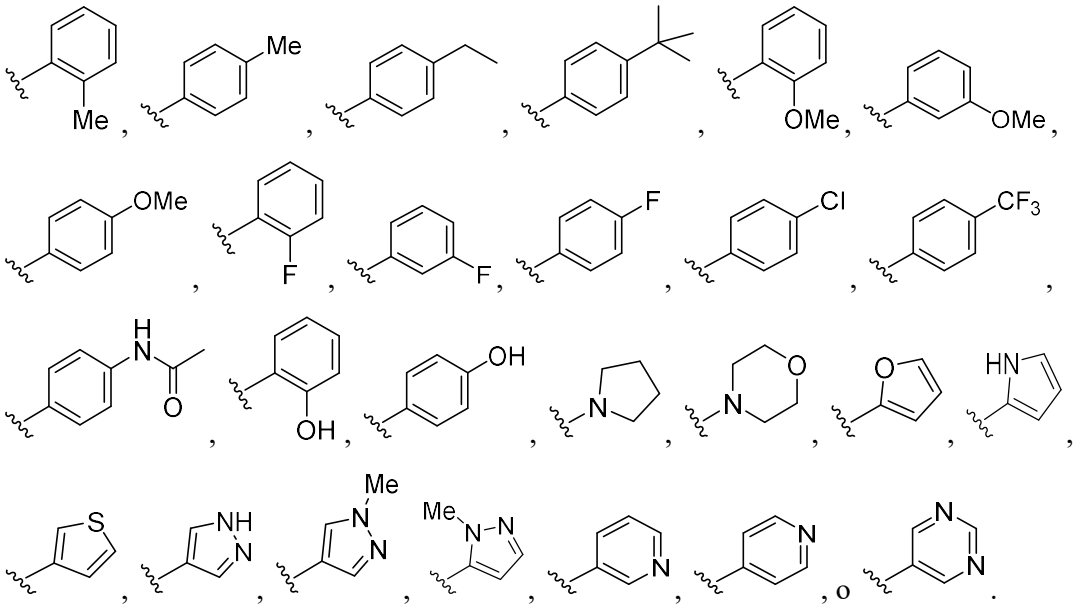








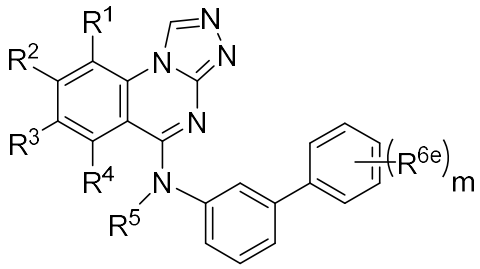
[0142] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente Me, Et, -C≡CMe, -OMe, $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OSi(Me)_2(tBu)$, F, Cl, Br, I, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, $-NO_2$, -C(O)H, -COOH, -COOMe, $-CONH_2$, $-NH_2$, -OH, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo,



[0143] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, alquilo C_{1-6}-fenilo, o alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo); R^6 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a}; cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, o fenilo, en donde el fenilo está

opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6e}; R^{6b} y R^{6c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, -$N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, o -OR^{6e1}; cada R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}; y el heterocicloalquilo es un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 1 heteroátomo N u O. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (IIa), o (IIa-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^5 es alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxialquilo C_{2-3}, alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, fenilo, alquilo C_{1-3}-fenilo, o alquilo C_{1-3}-(heterocicloalquilo); R^6 es fenilo, opcionalmente sustituido con R^{6a}; R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-3}, alquinilo C_{2-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, –CN, -NO_2, -$C(O)R^{6b}$, -$C(O)OR^{6b}$, -$C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, -$N(R^{6b})(R^{6c})$, -OH, o fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con R^{6e}; R^{6b} y R^{6c} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; R^{6e} es alquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, -$N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, o -OR^{6e1}; R^{6e1} y R^{6e2} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3}; y el heterocicloalquilo es un anillo de 6 miembros que tiene 1 heteroátomo N u O.

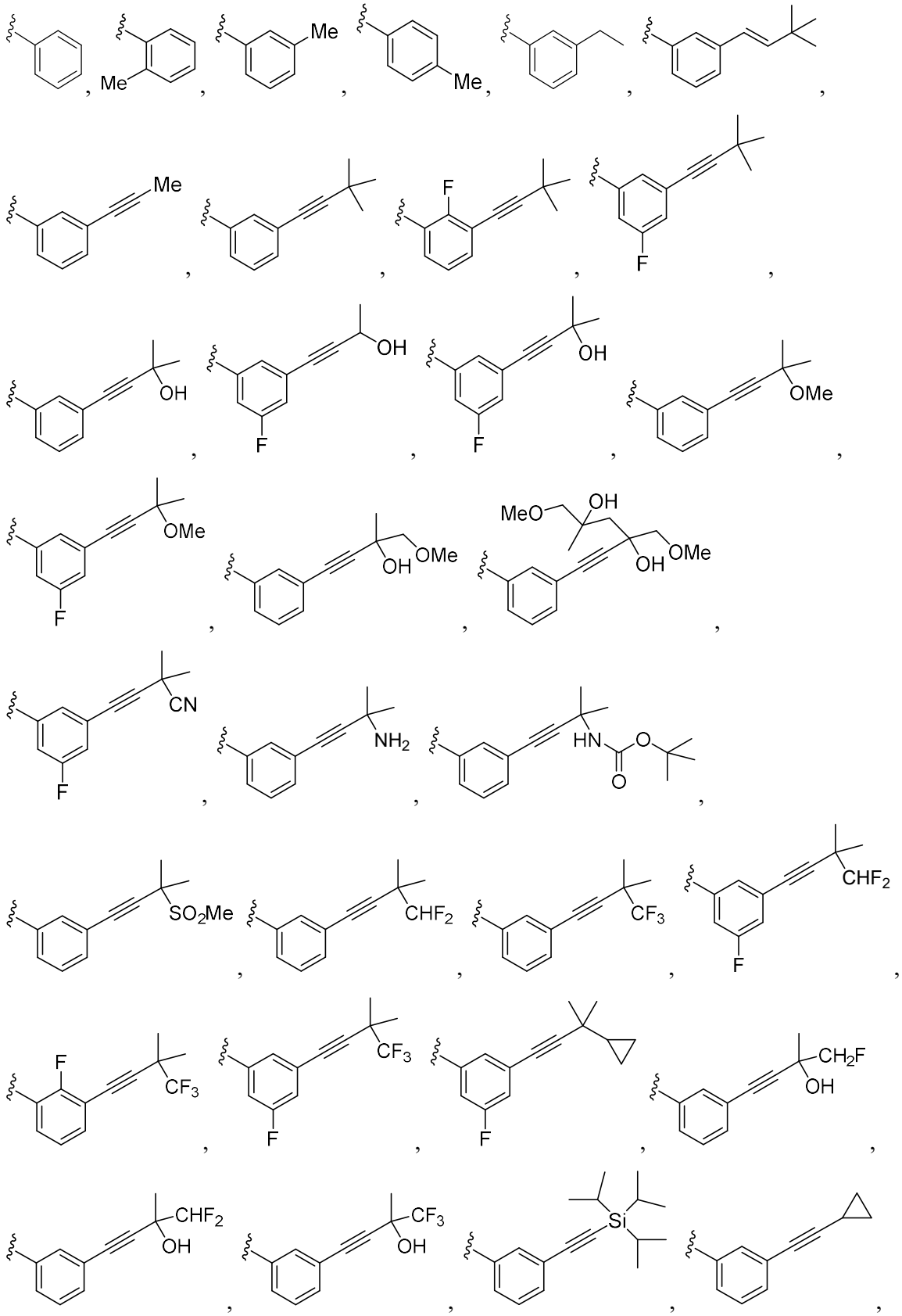
[0144] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ib):

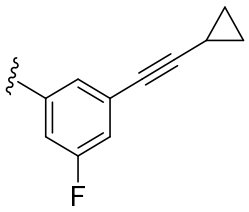
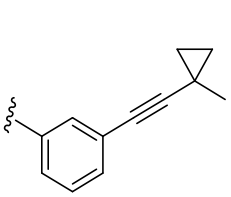
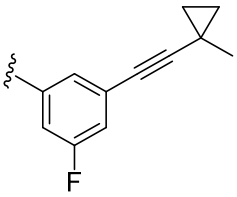
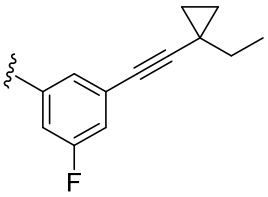
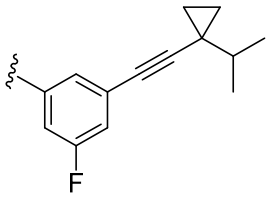
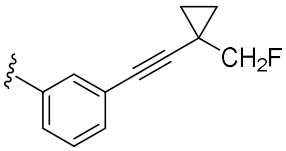
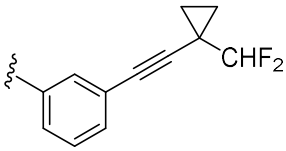
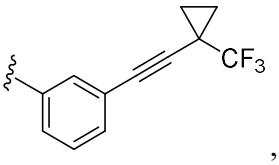
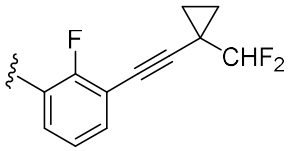
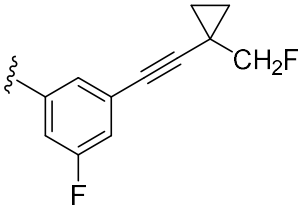
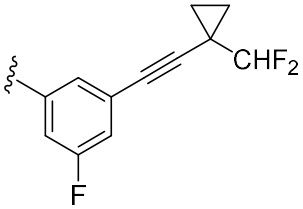
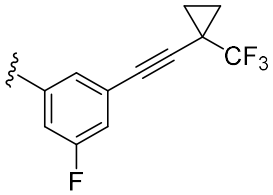
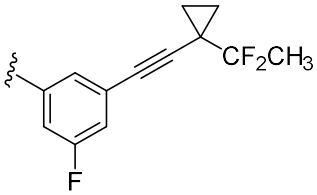
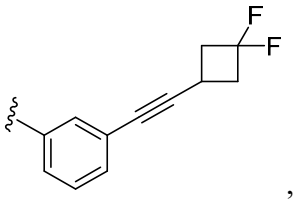


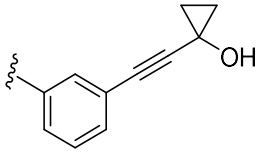
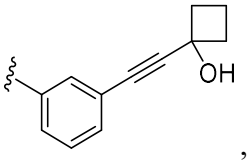
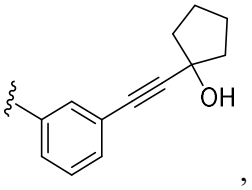
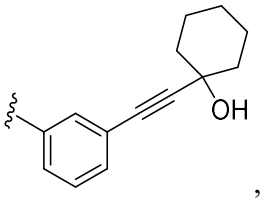
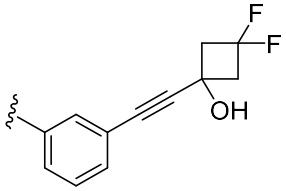
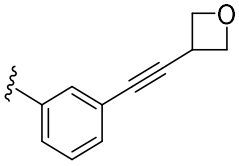
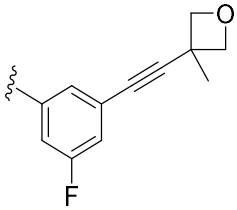
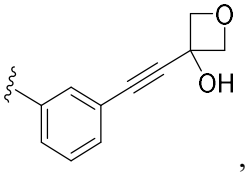
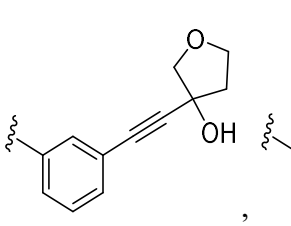
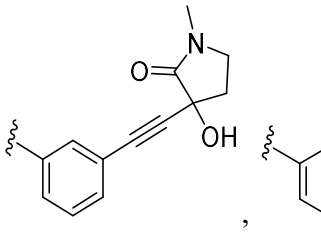
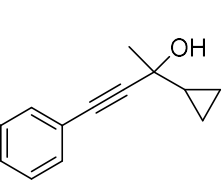
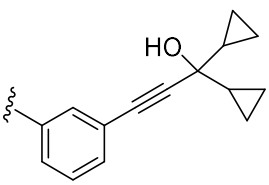
(Ib),

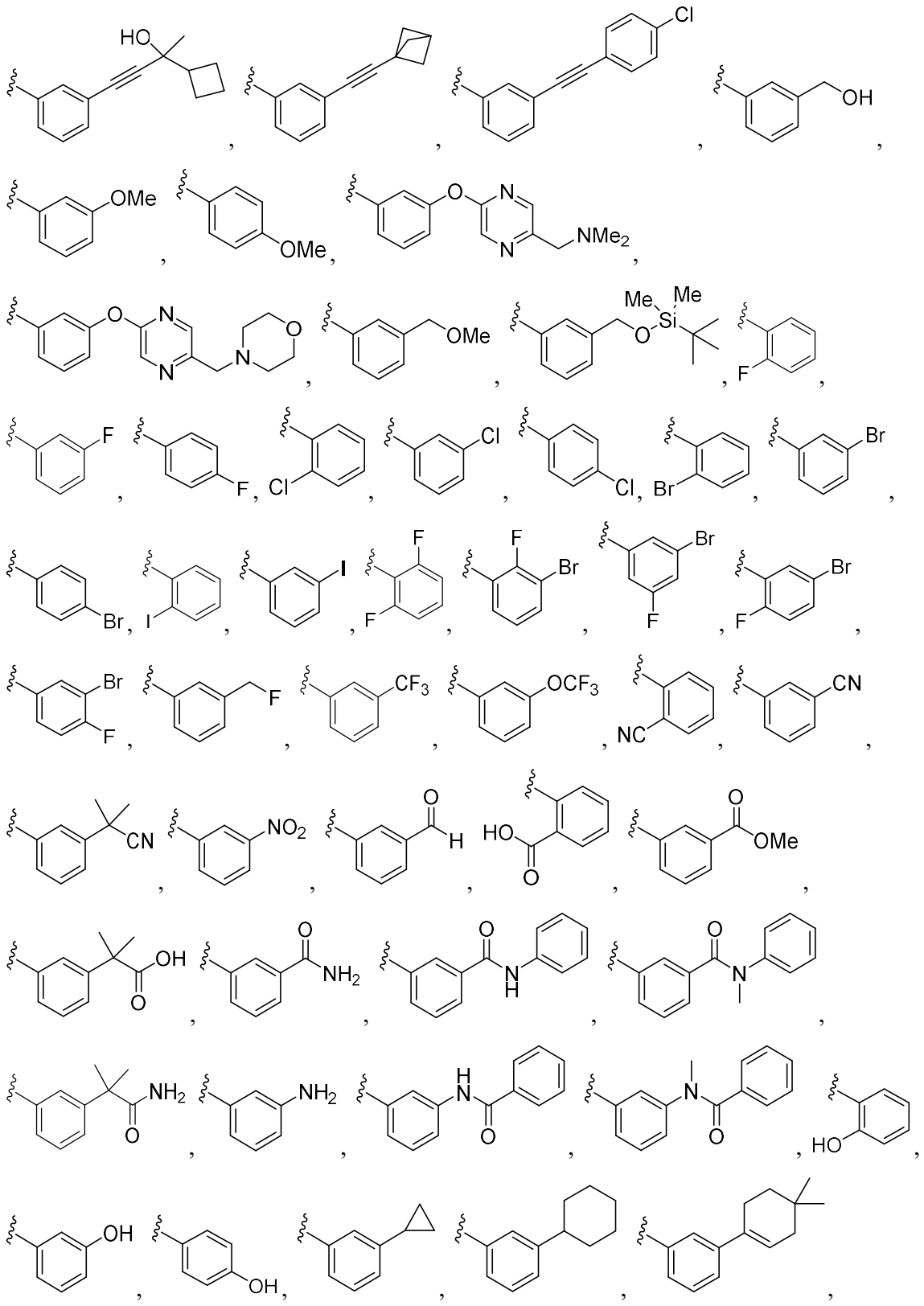
en donde m es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde m es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde m es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde m es 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde m es 3.

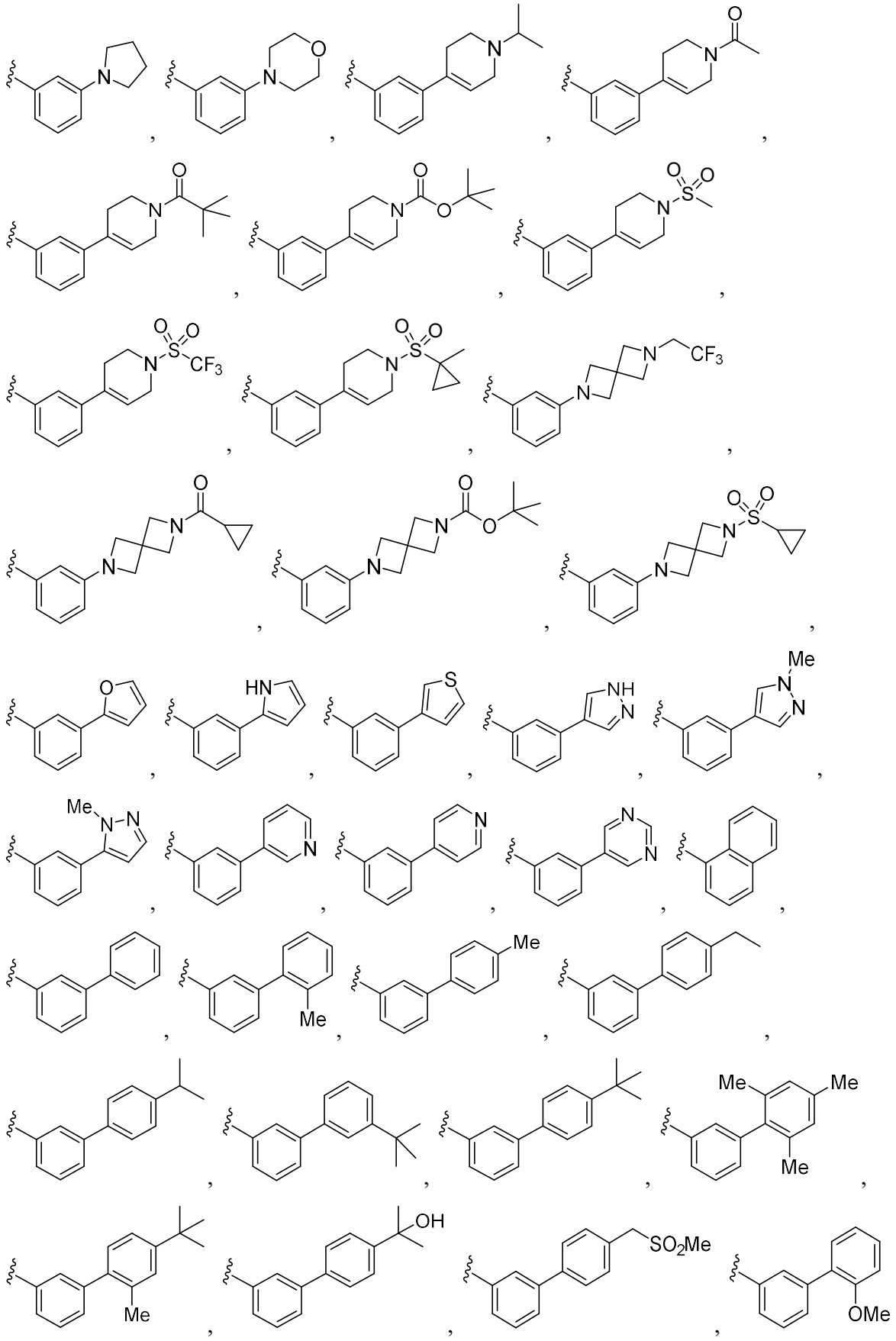
[0145] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es

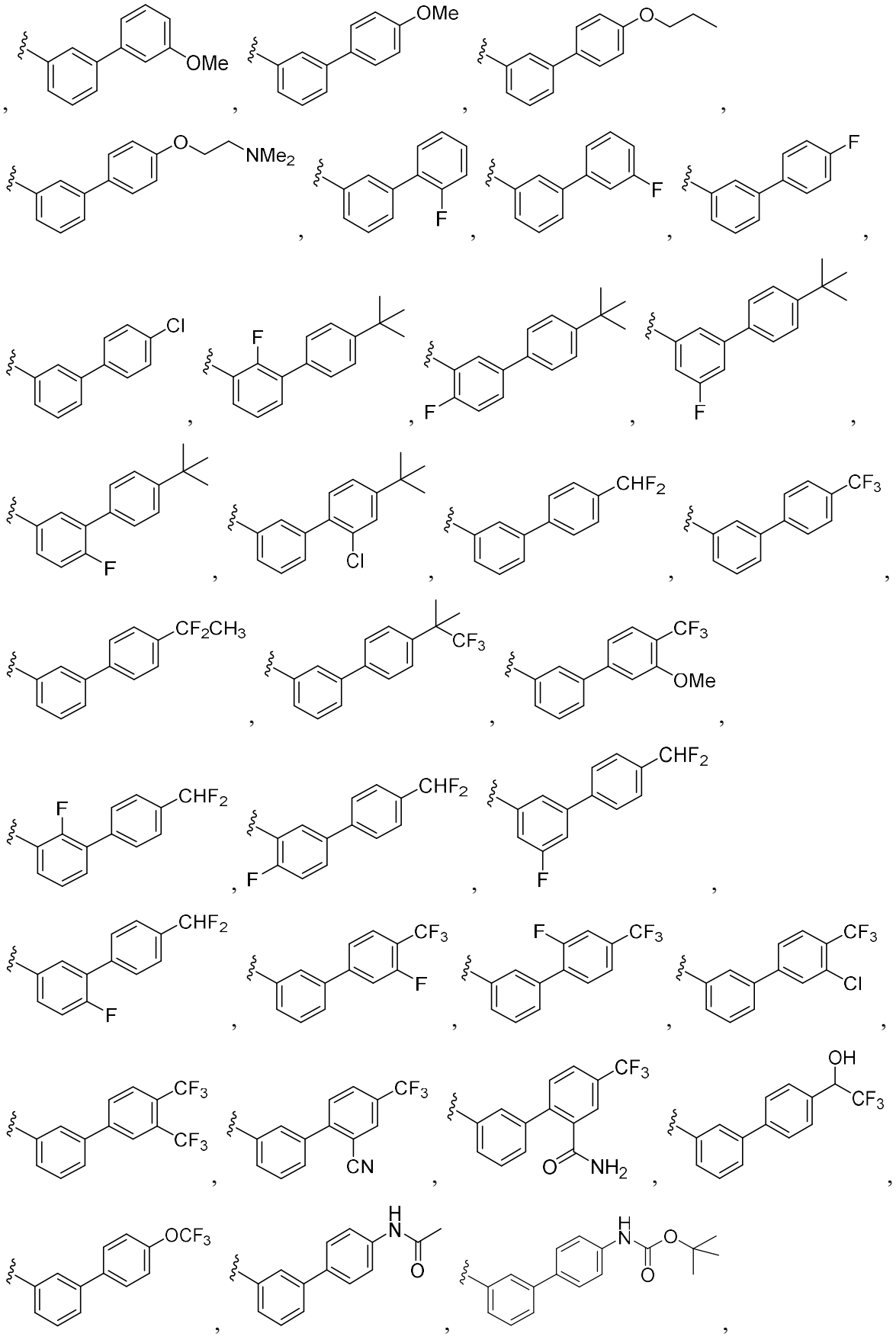

Me
Me
Me
Me
Me
F
F
OH
OH
F
OH
F
OMe
OMe
F
OH
OMe
MeO
OH
OH
OMe
CN
F
NH2
HN
O
O
SO2Me
CHF2
CF3
CHF2
F
F
CF3
F
CF3
F
CH2F
OH
CHF2
OH
CF3
OH
Si

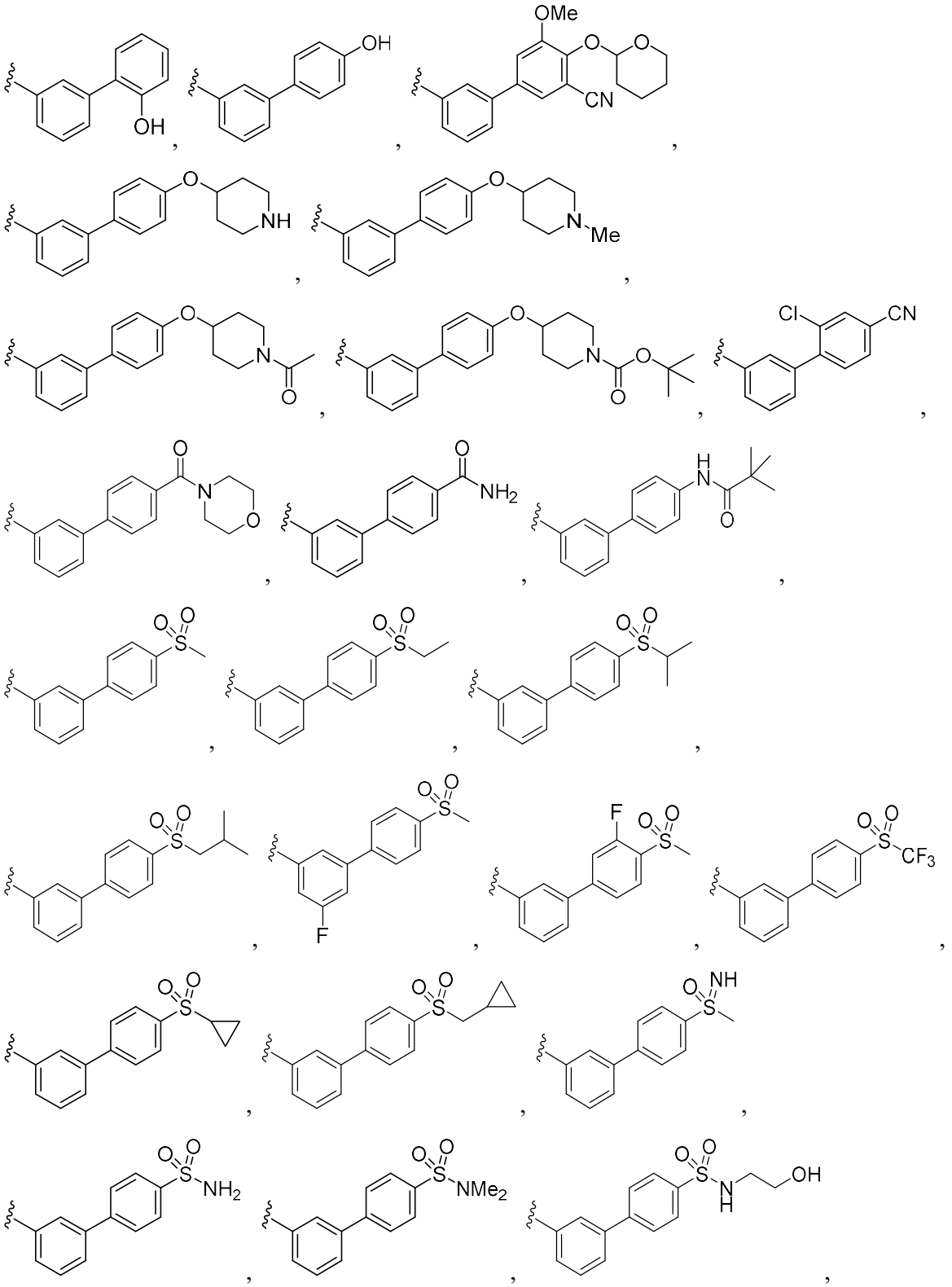















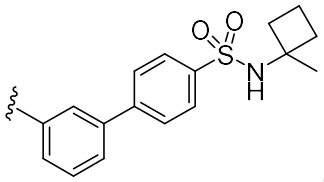
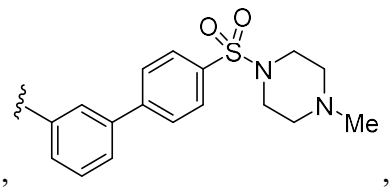
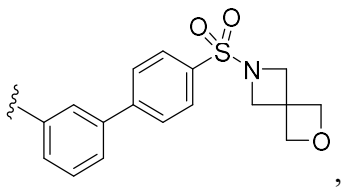
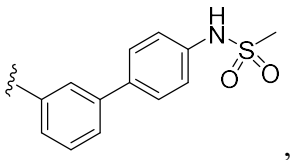
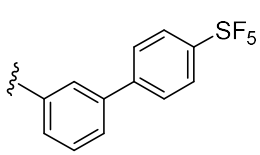
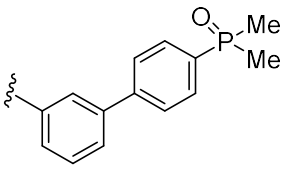
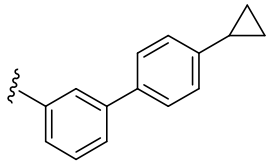
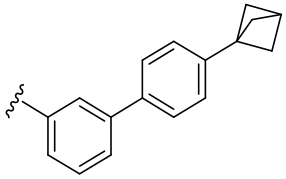
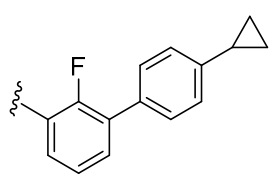
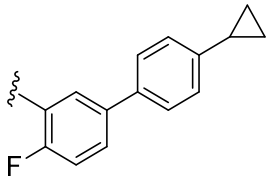
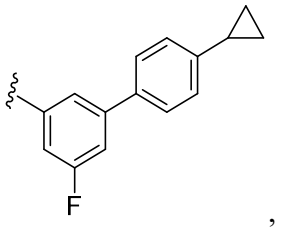













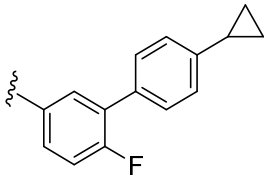
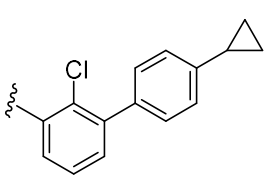
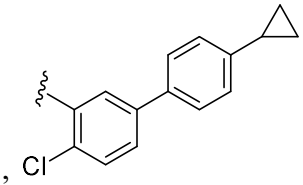
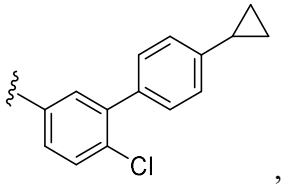
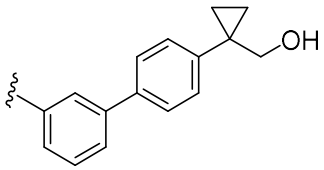
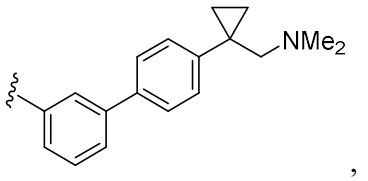
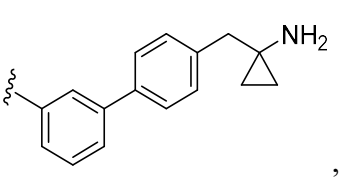
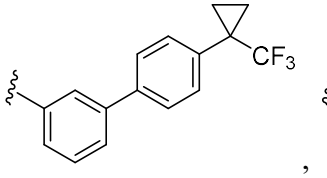
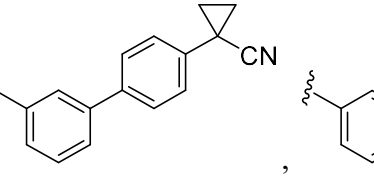
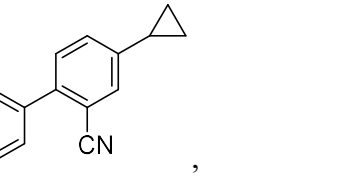
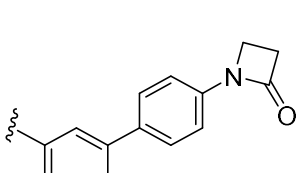
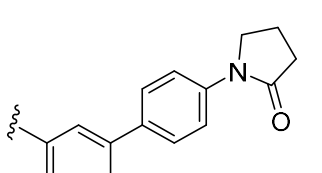
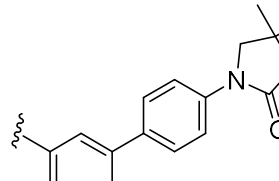
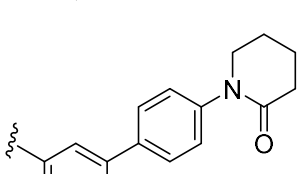
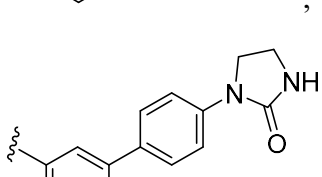
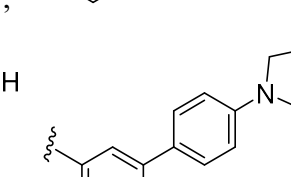
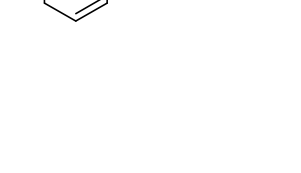


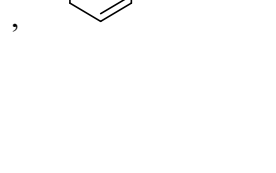


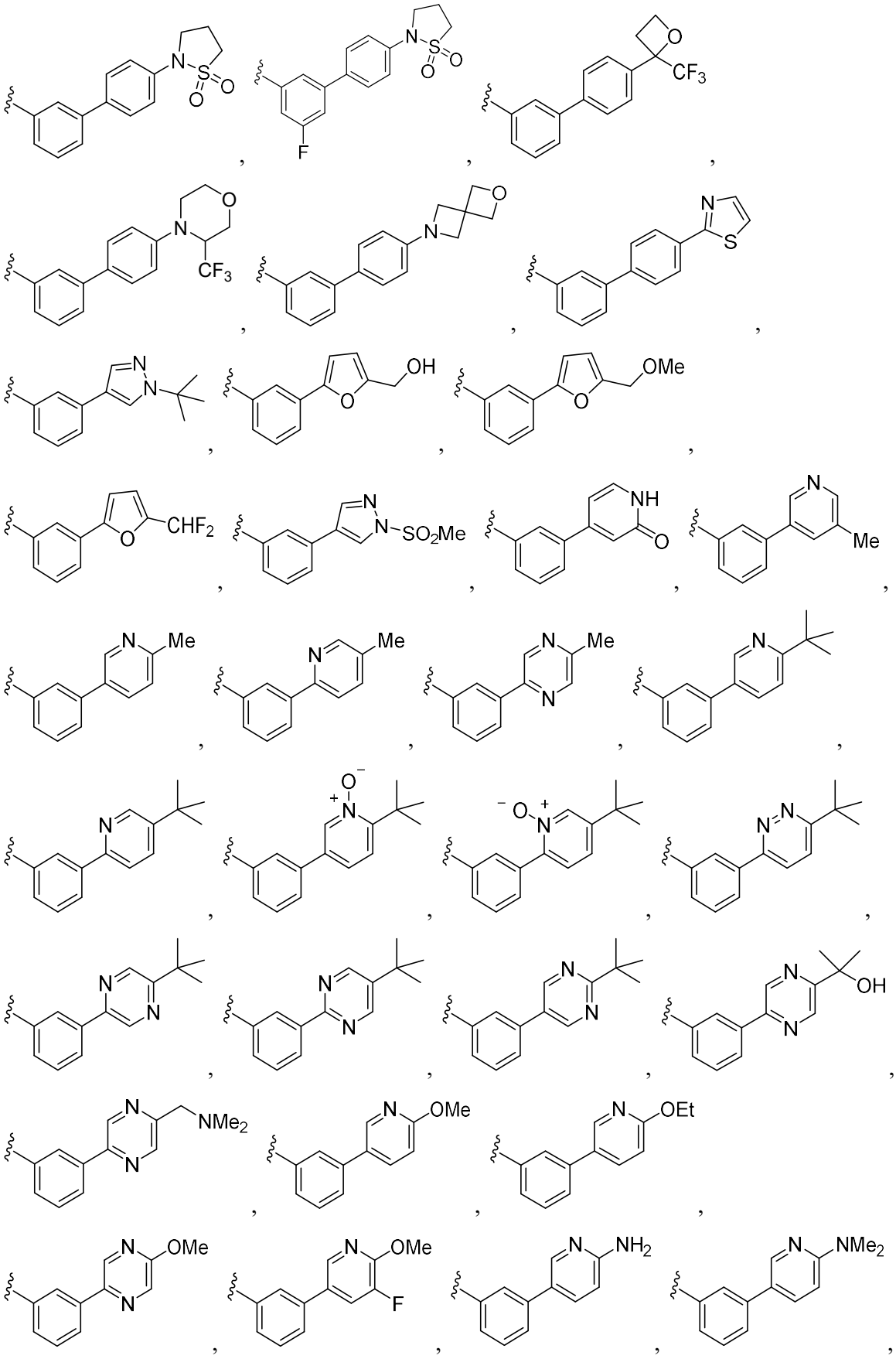


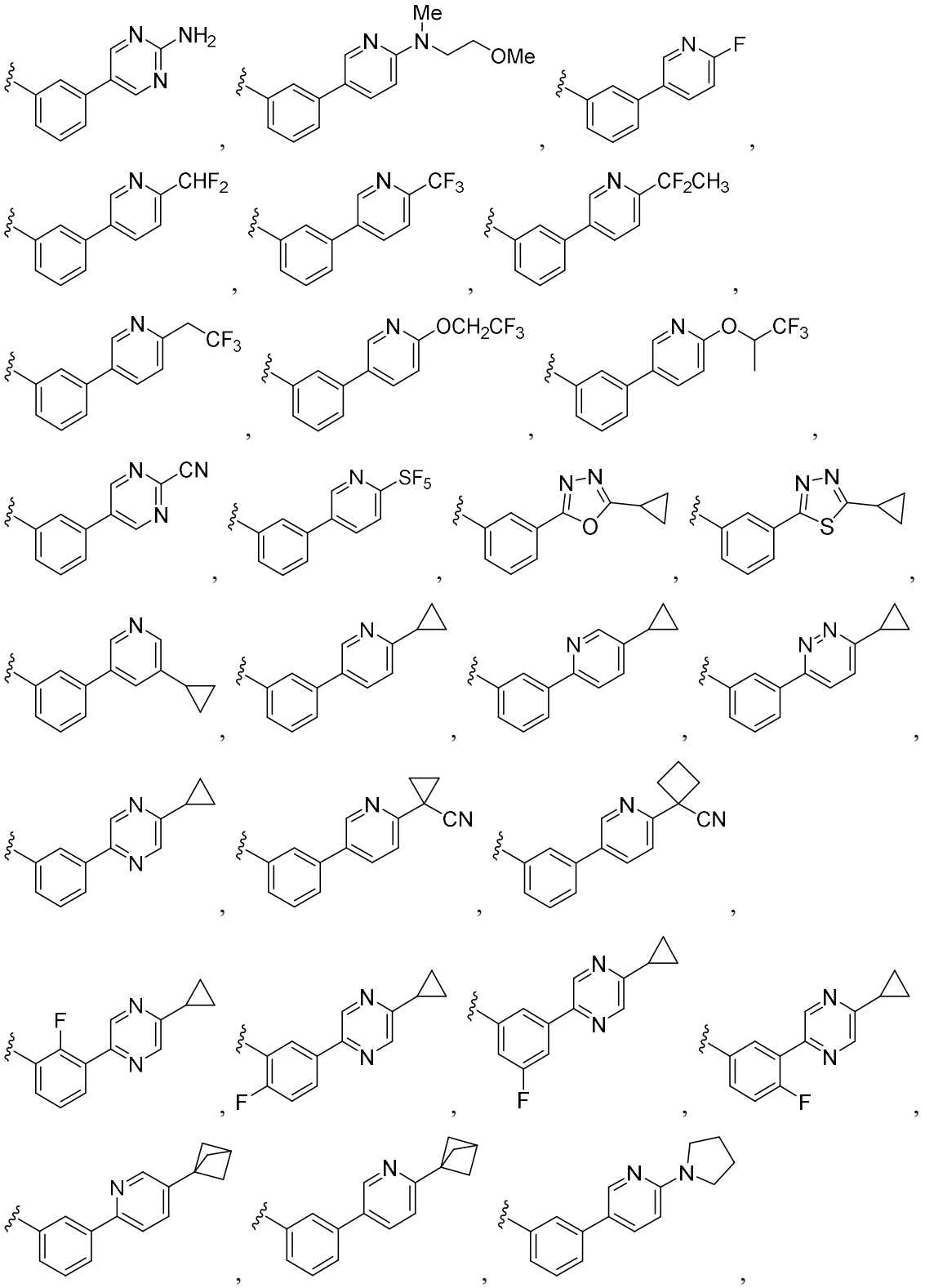


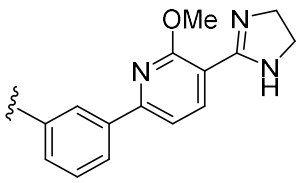
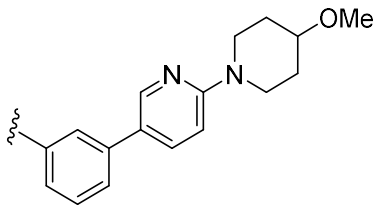
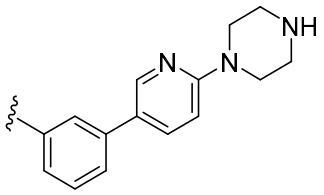
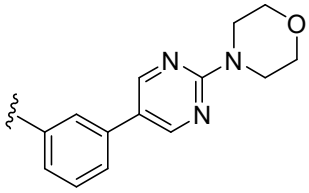
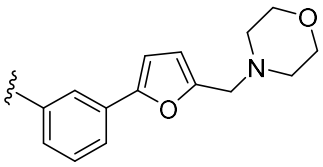
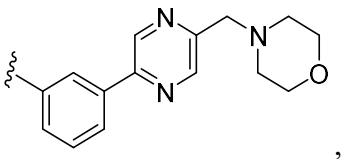
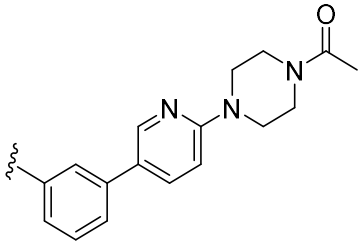
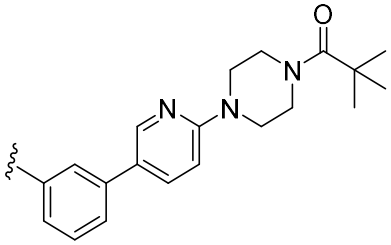
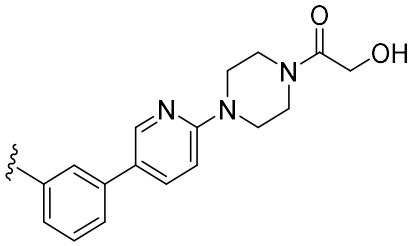
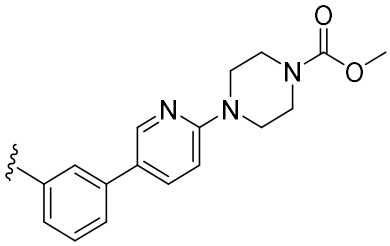
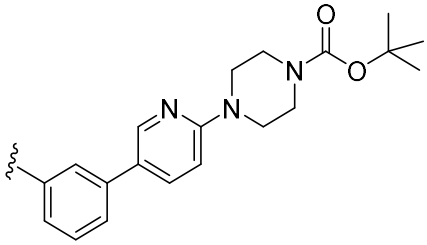
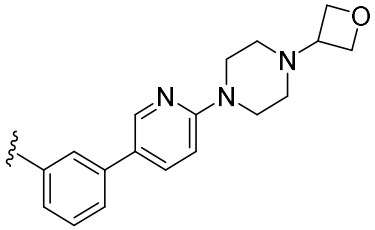
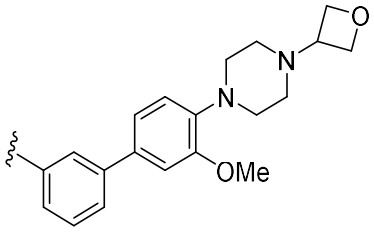
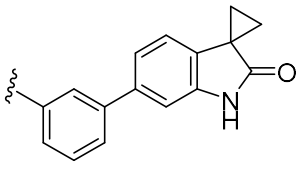
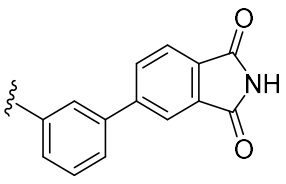
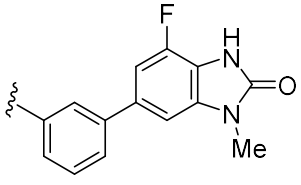
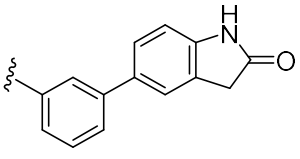
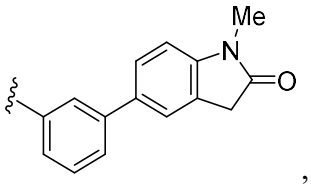












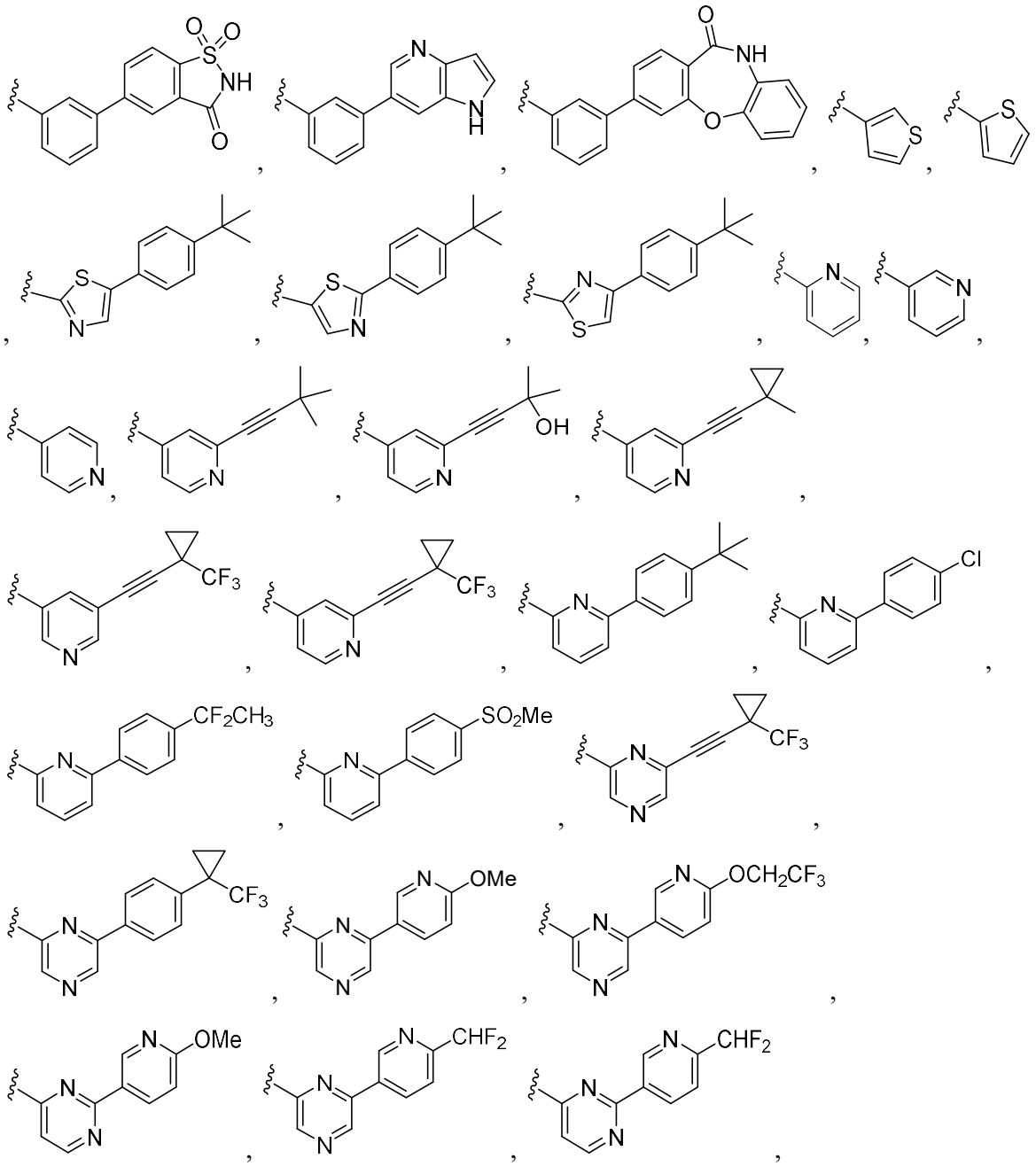


















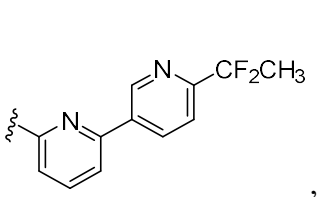
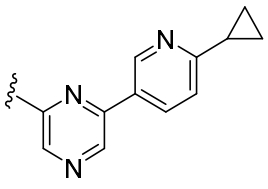
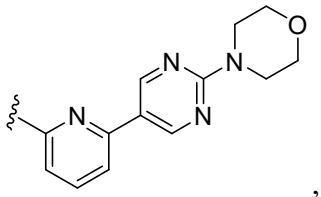
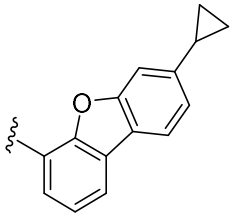




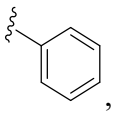
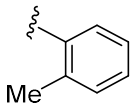
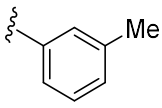
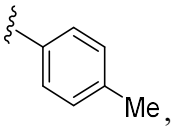
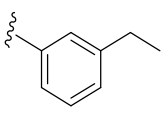
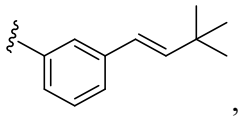
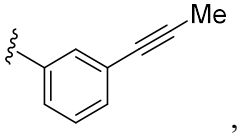
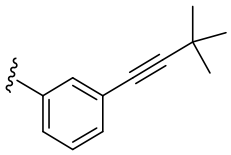
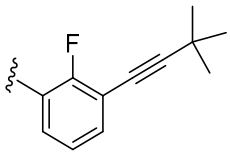
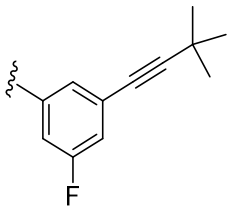
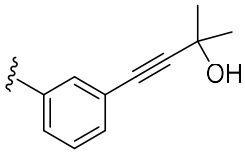
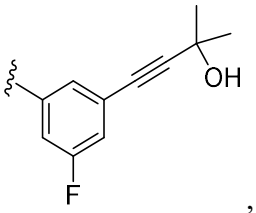
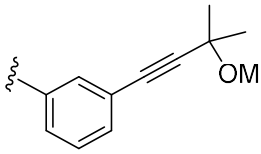
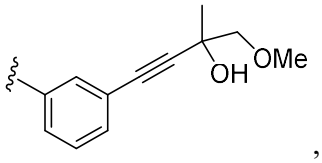
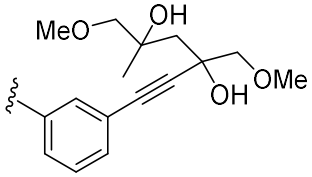
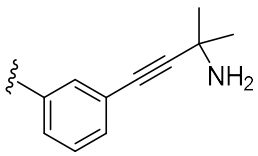
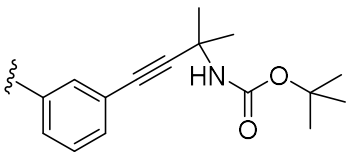
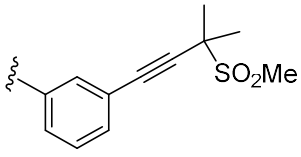
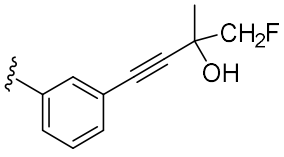
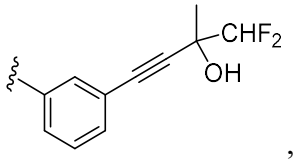


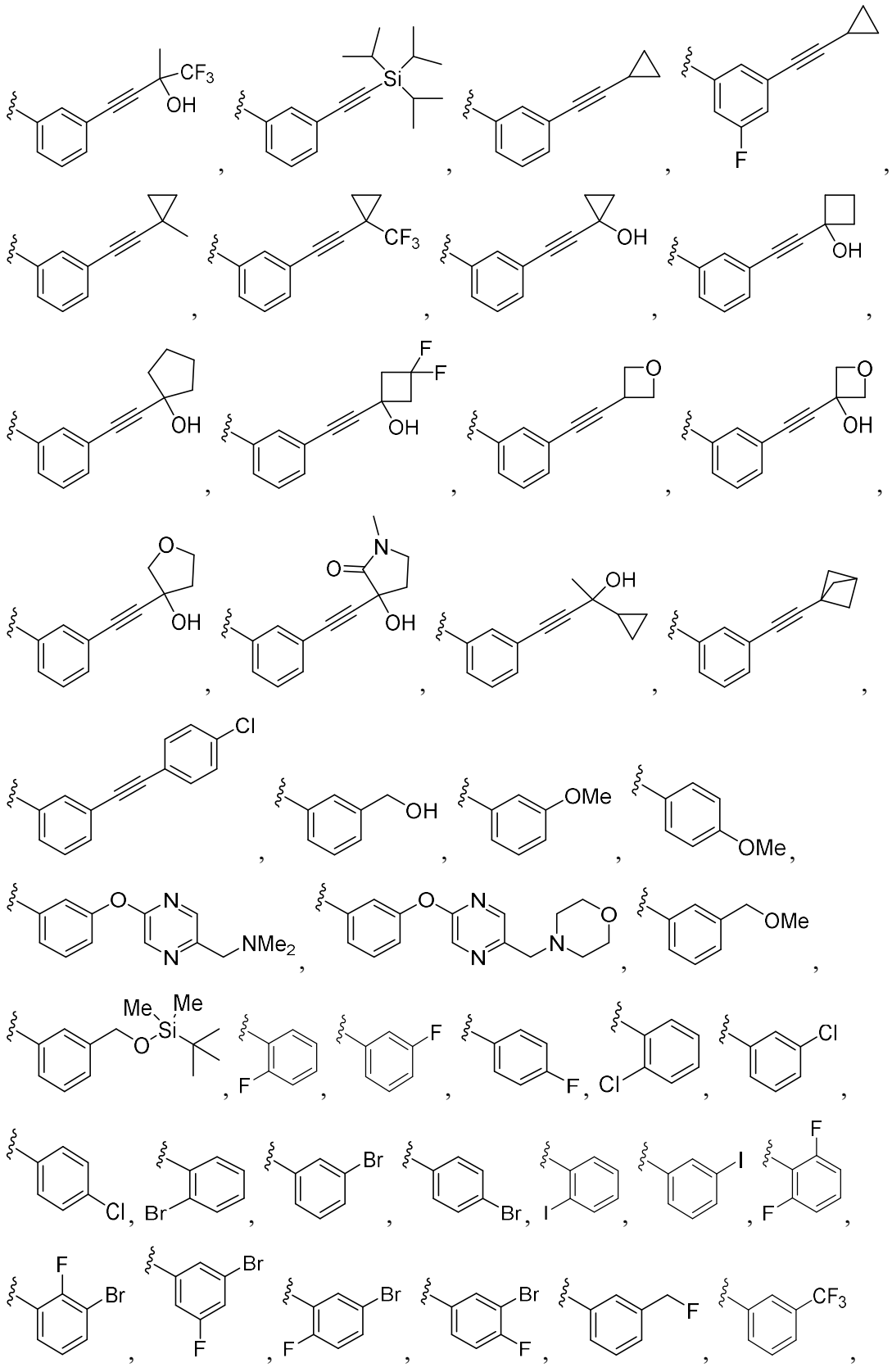



















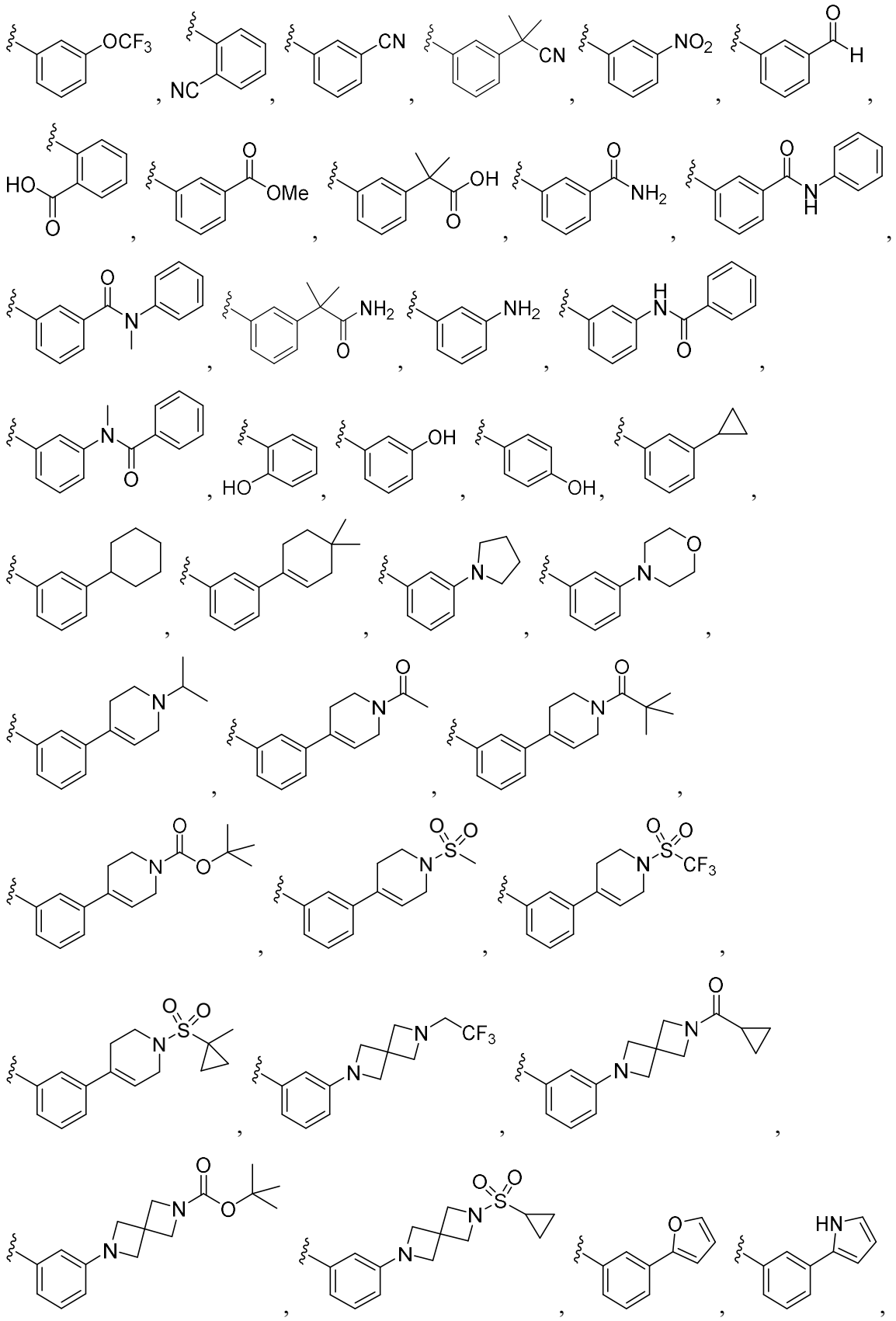


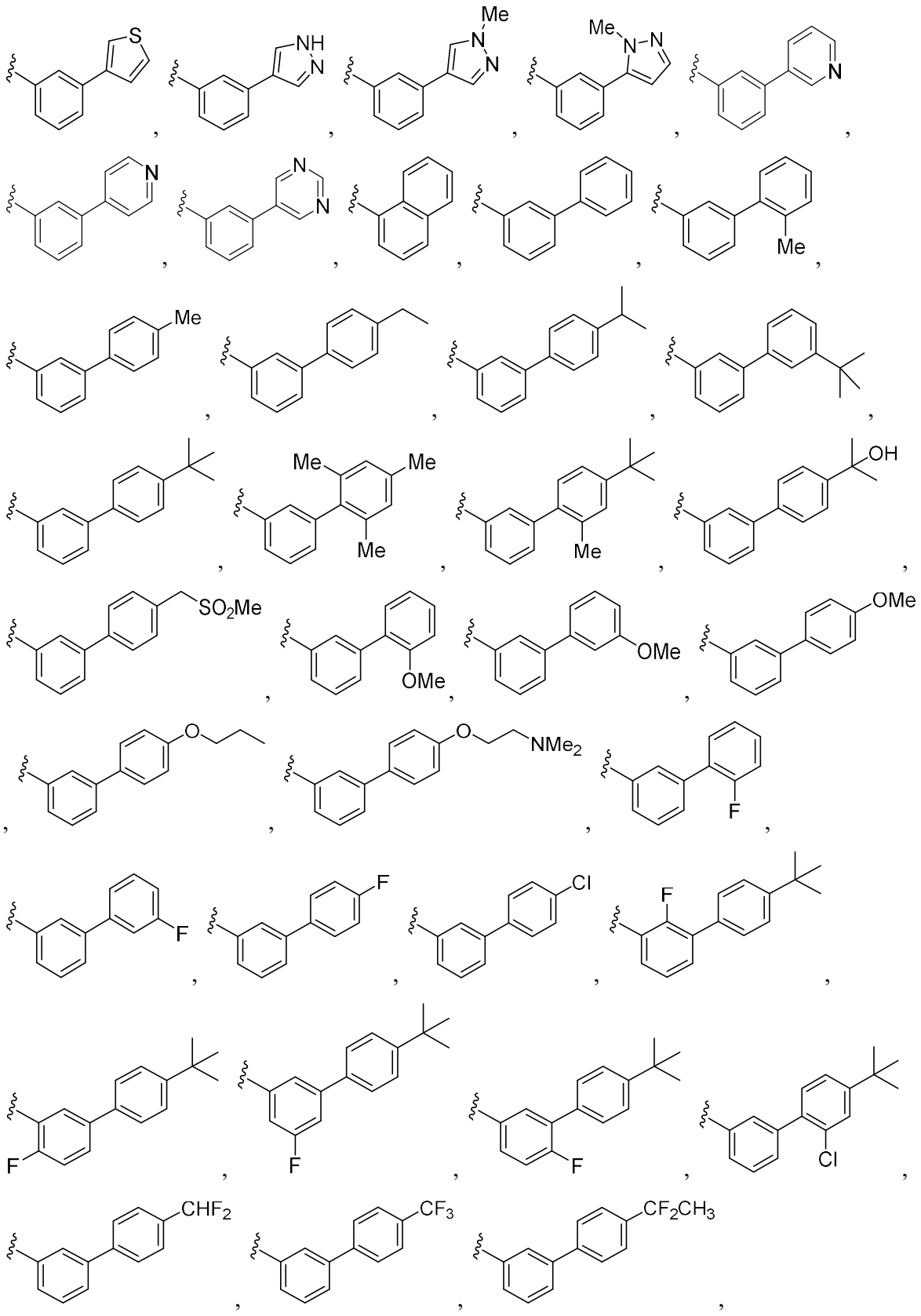



, o

.

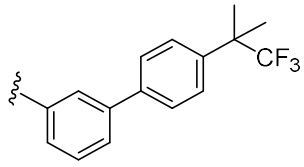
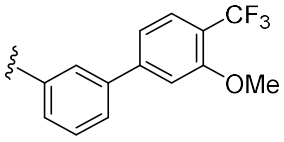
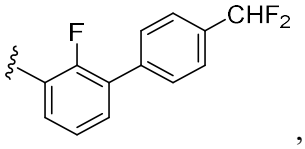
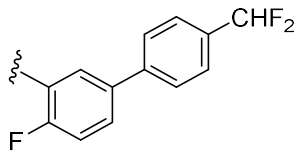
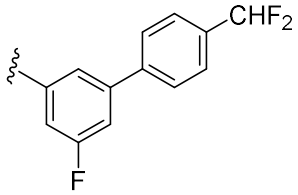
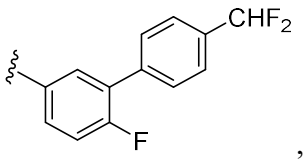
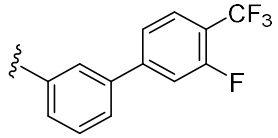
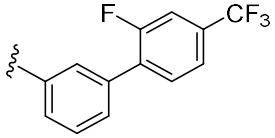
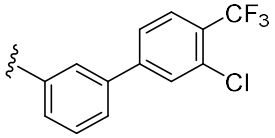
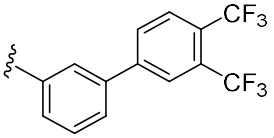
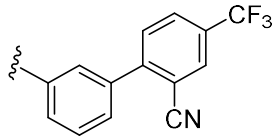
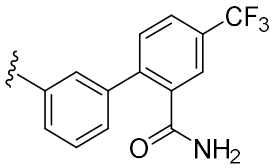
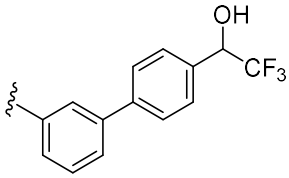
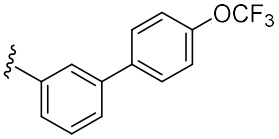
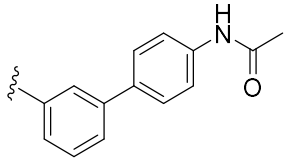
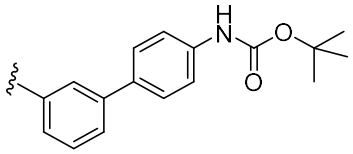
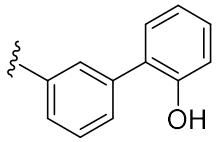
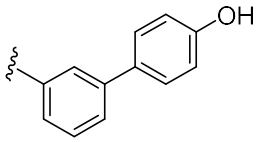
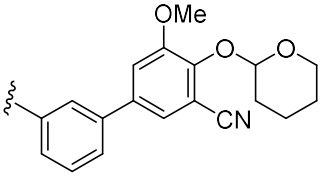
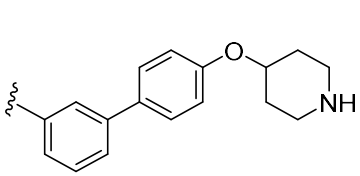
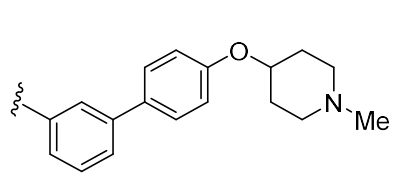
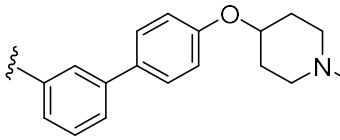
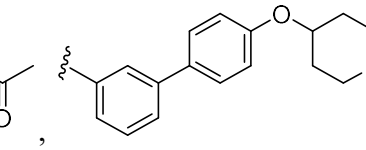
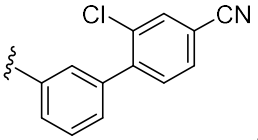
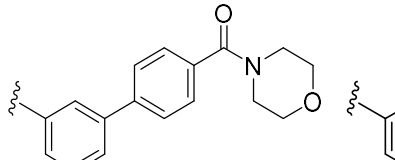
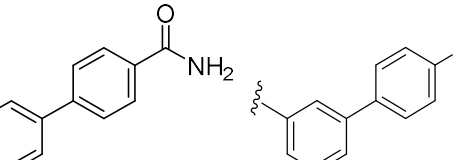
[0146] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es

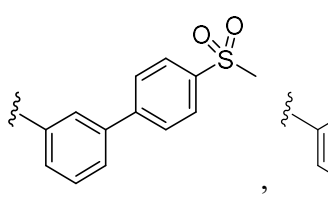
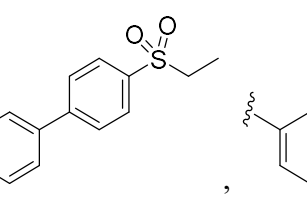
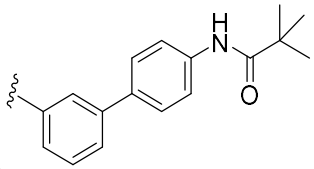





















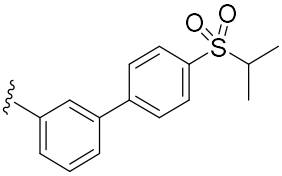


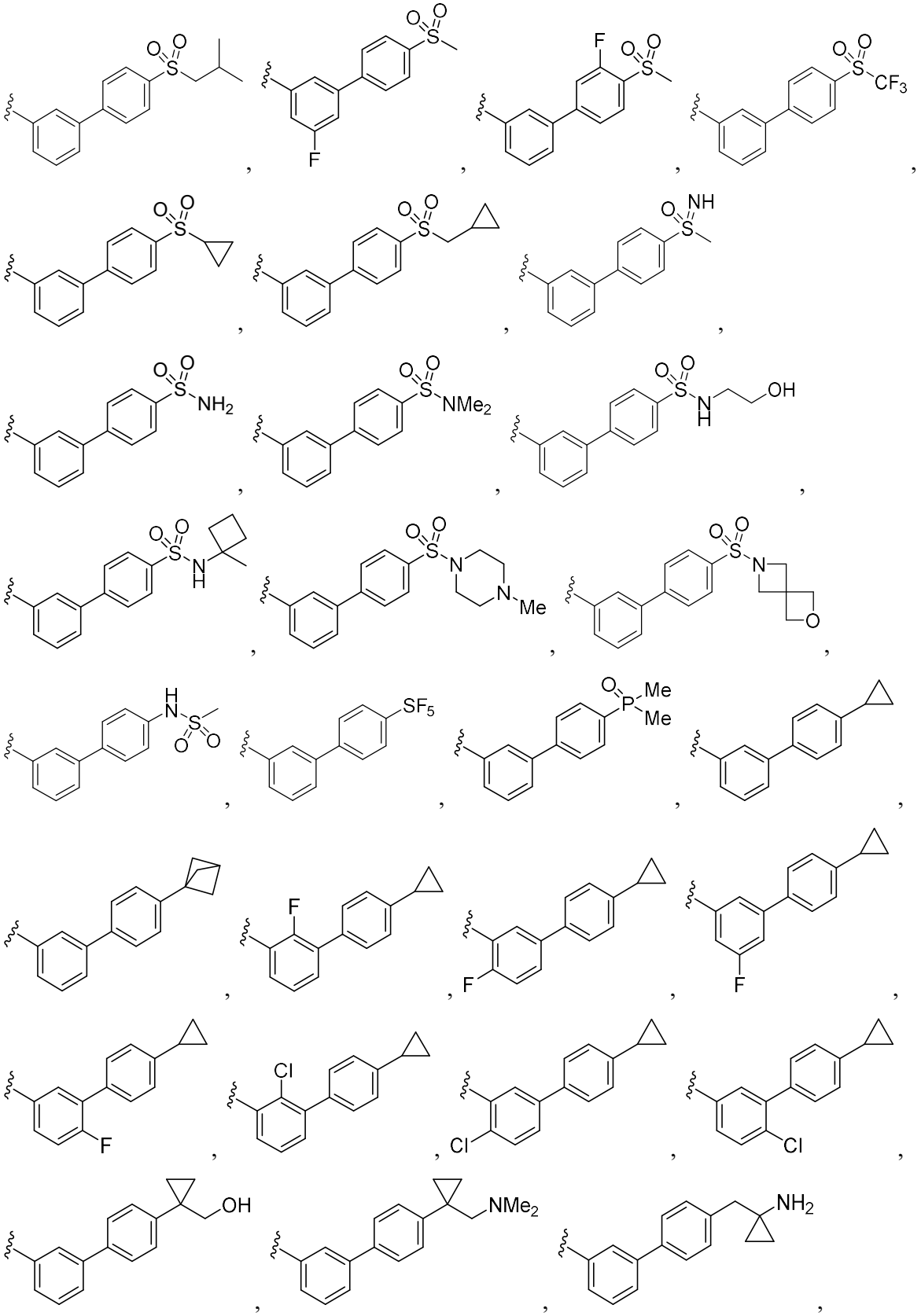


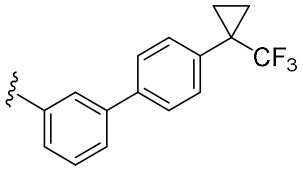
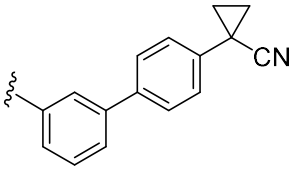
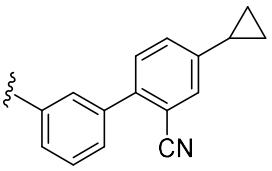
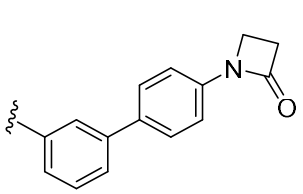
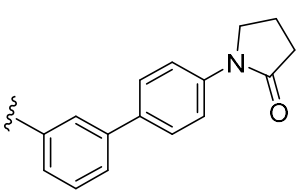
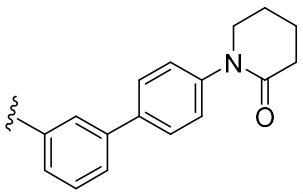
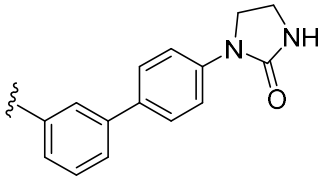
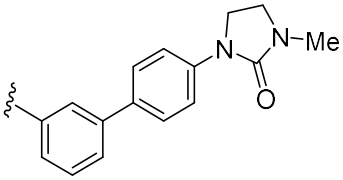
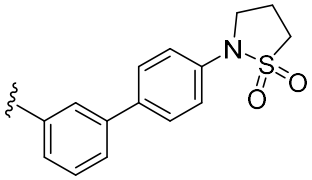
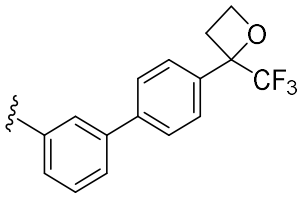
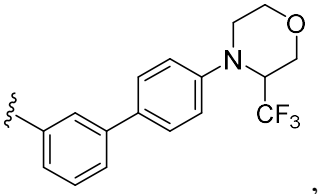
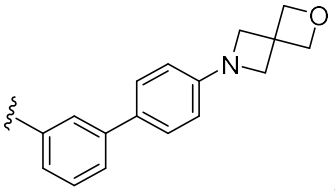
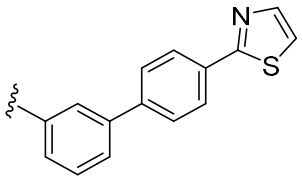
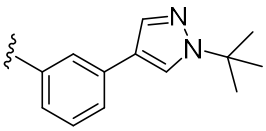
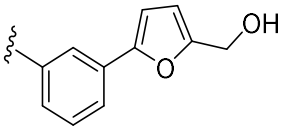
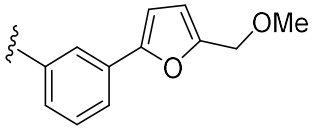
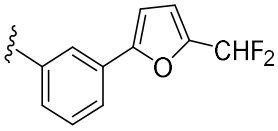
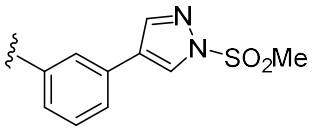
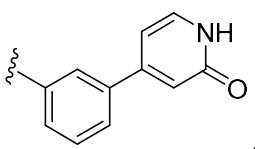
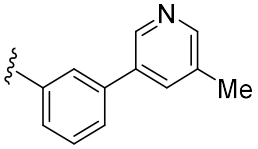
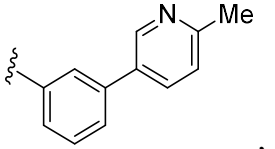
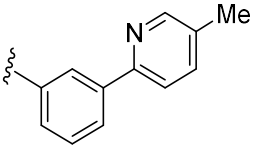
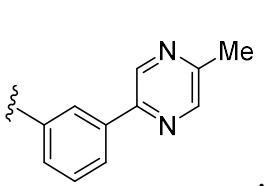
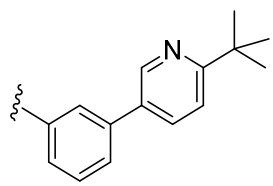
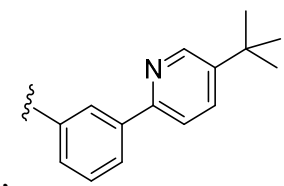
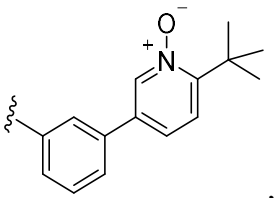


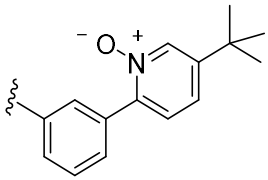
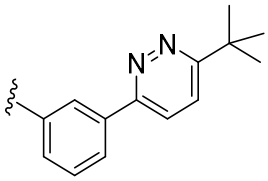
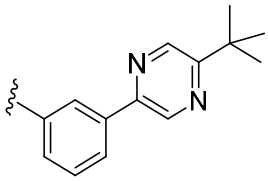
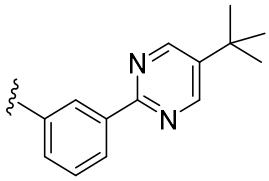
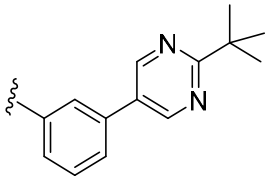
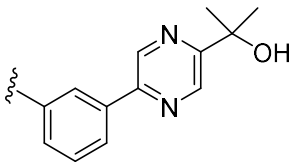
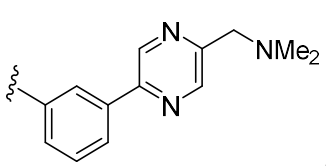
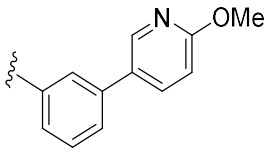
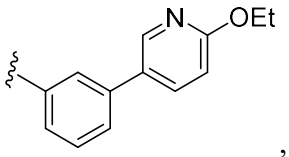
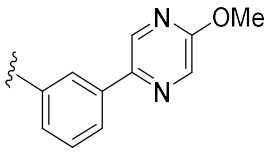
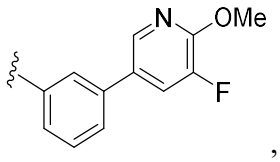
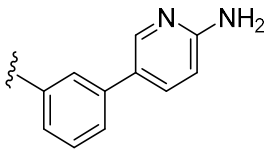
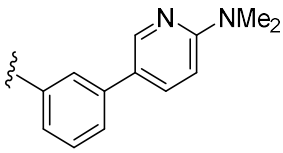
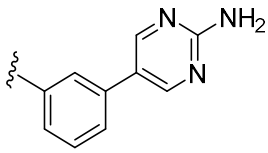
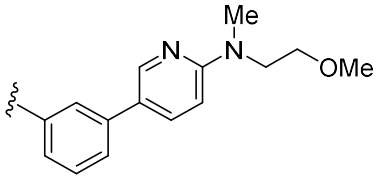
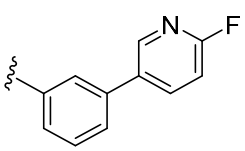
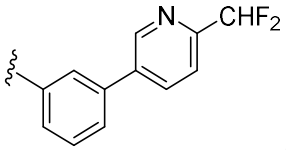
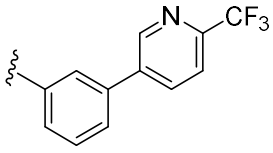
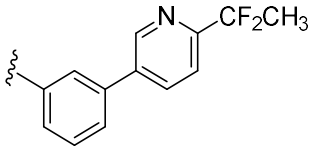
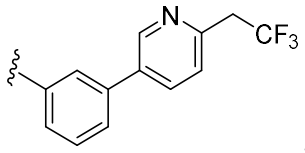
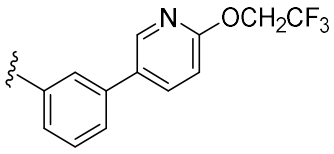
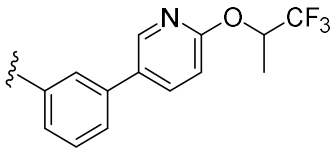
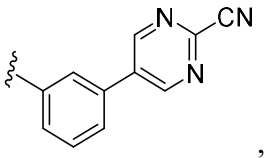
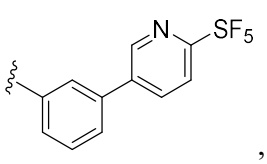
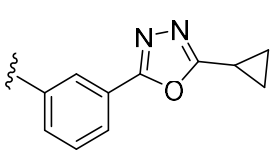
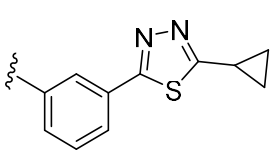
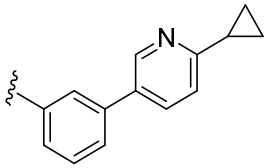
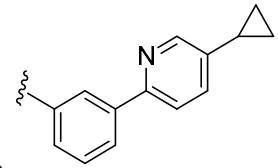
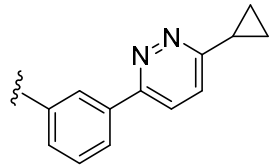
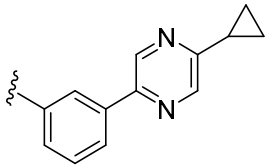



























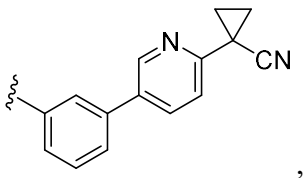
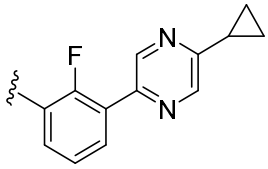
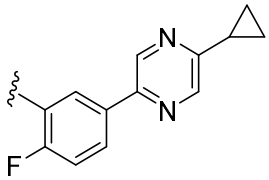
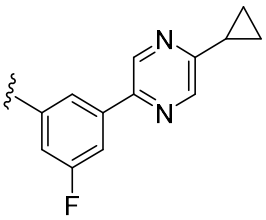
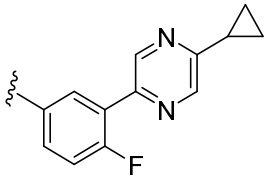
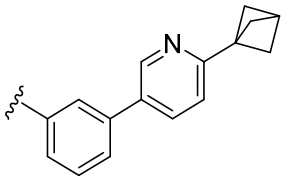
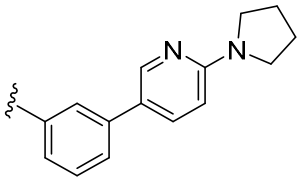
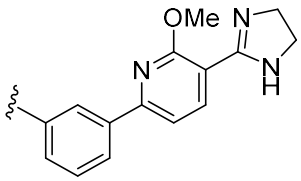
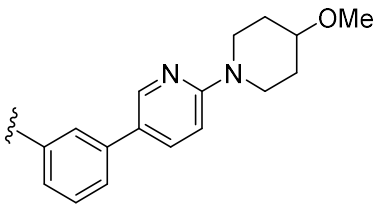
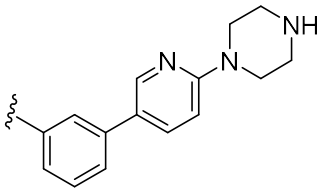
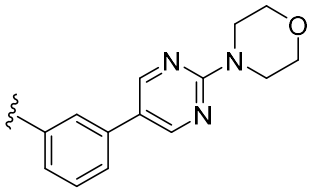
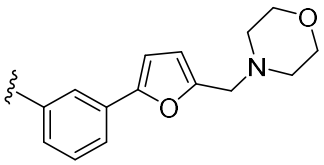
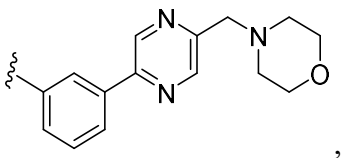
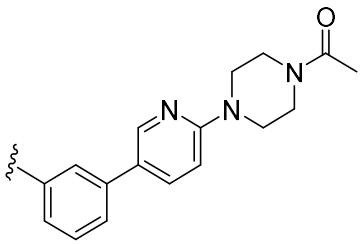
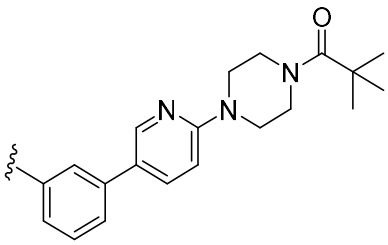
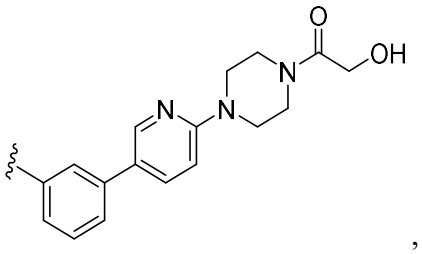
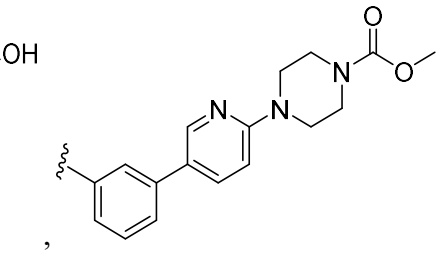
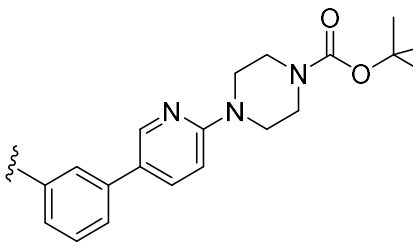
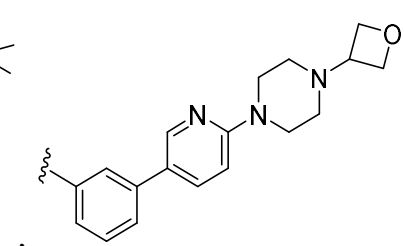




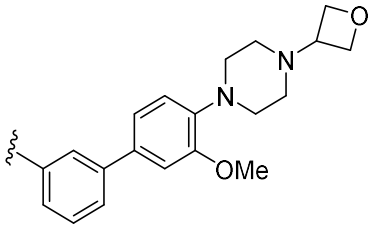
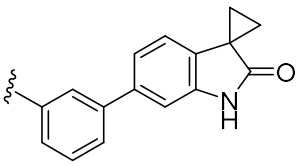
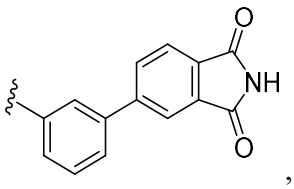
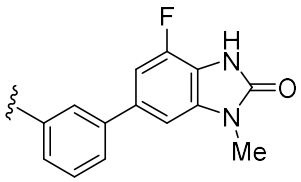
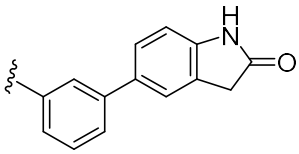
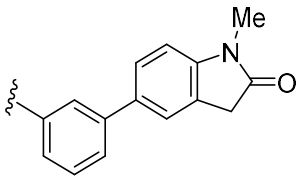
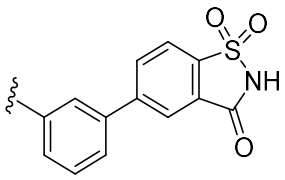
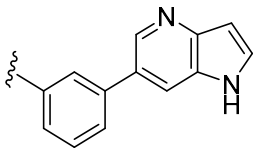
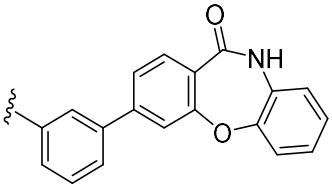


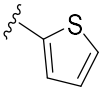
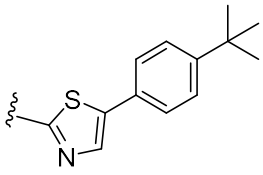
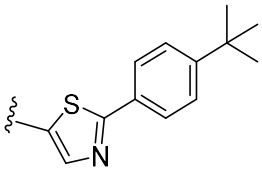
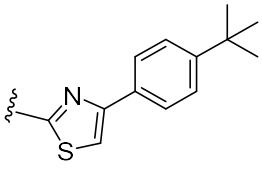
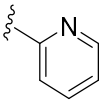
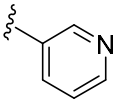
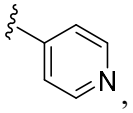
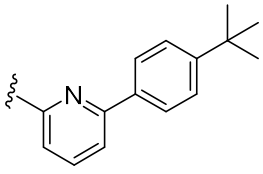
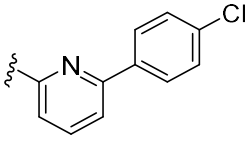
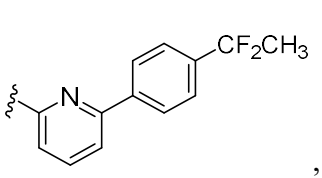
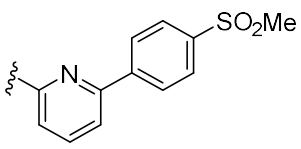
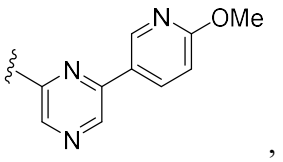
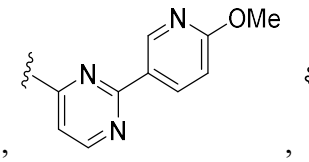
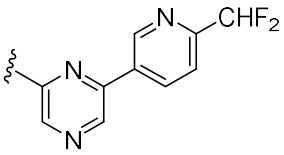
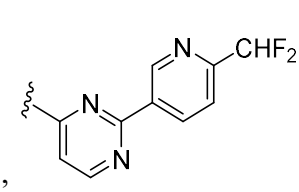
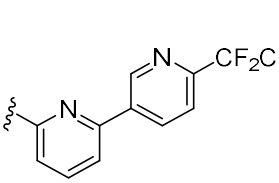
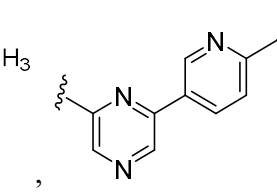


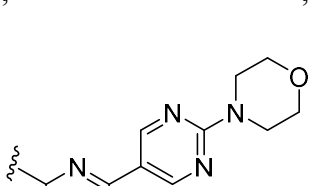
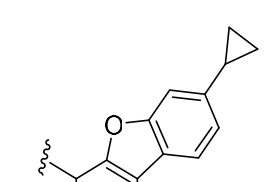



























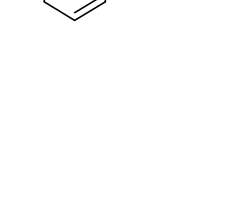

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

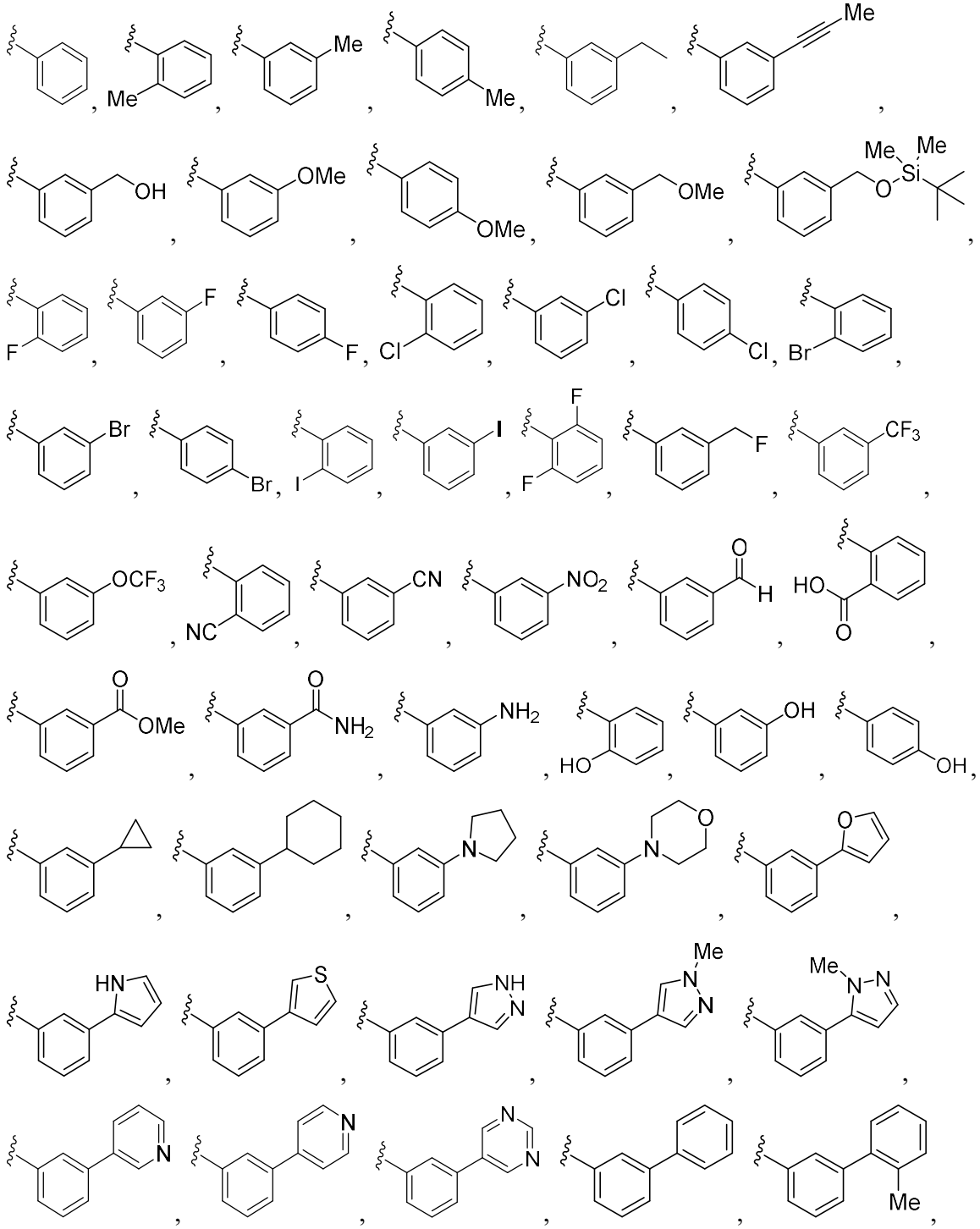


















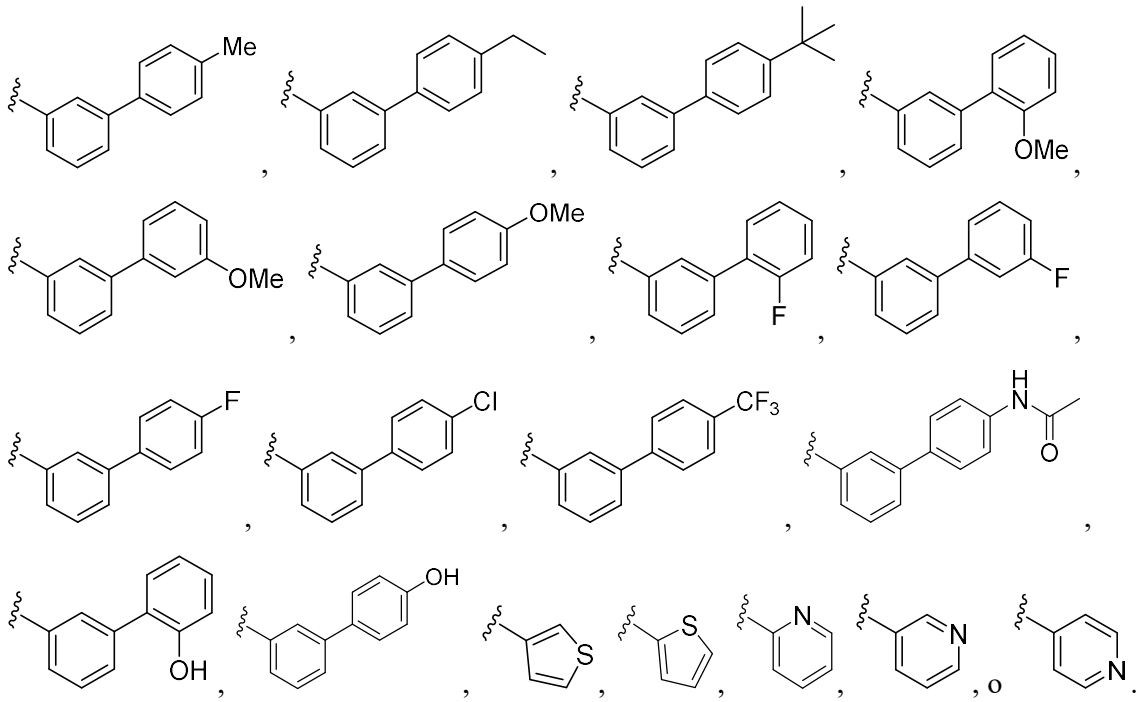





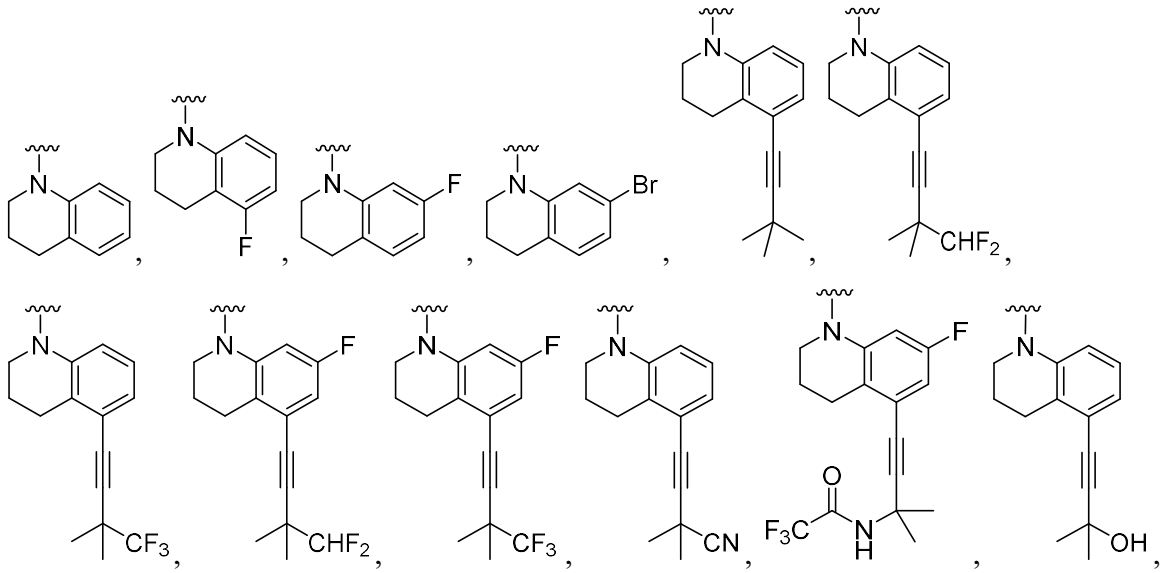
, o .

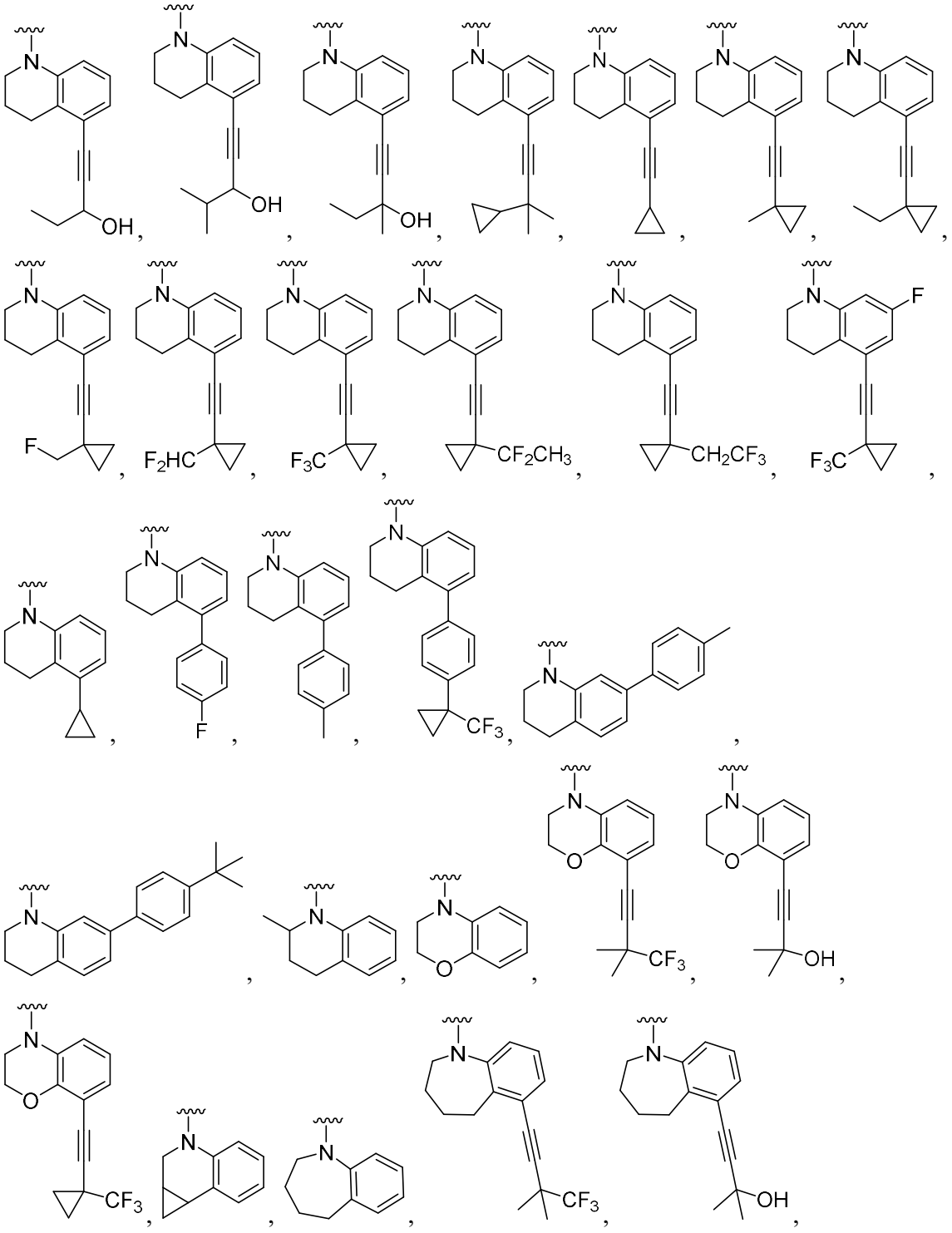
[0147] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^6 es

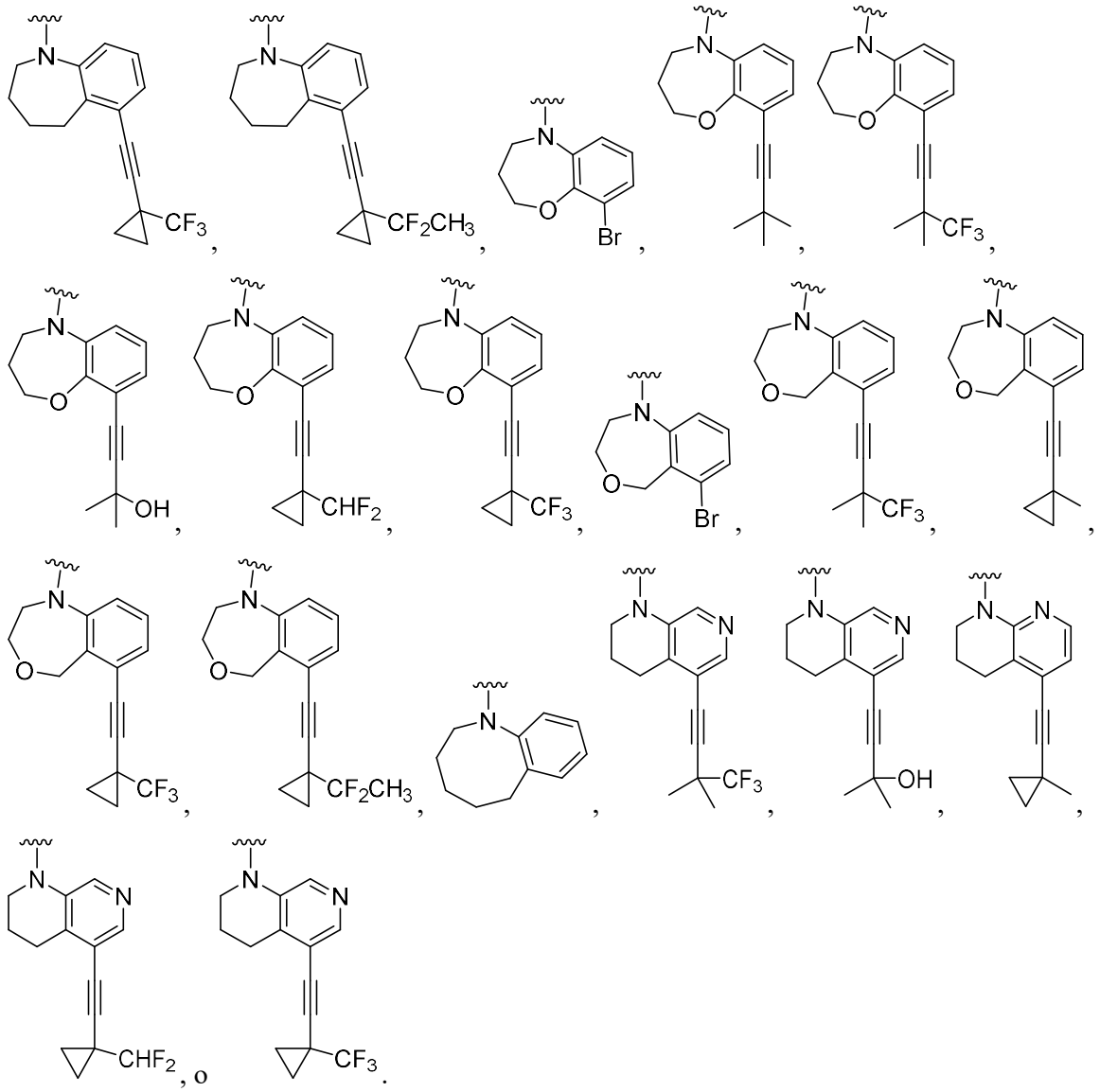




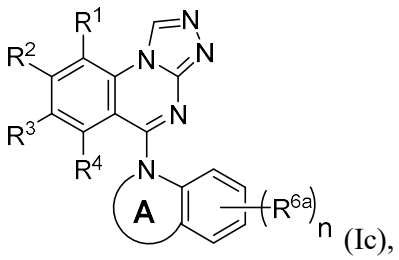
[0148] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^5 y R^6, junto con el nitrógeno al que están unidos, tienen una estructura:







[0149] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (I-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (Ic):

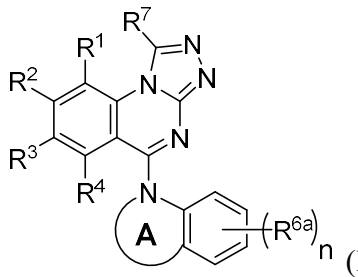


(Ic),

en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales cada uno independientemente N, O o S, y en el que opcionalmente el

Anillo A está sustituido con 1 o 2 R^{6g}; y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en el que el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales cada uno. independientemente N, O o S; y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en el que el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros que tiene un heteroátomo O adicional.

[0150] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIc):



(IIc),

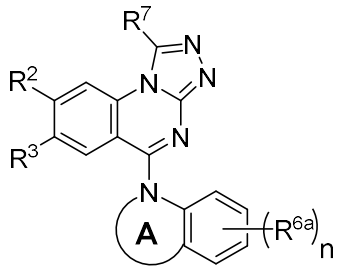
en el que el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales cada uno independientemente N, O o S, y en donde opcionalmente el Anillo A está sustituido con 1 o 2 R^{6g}; y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales cada uno. independientemente N, O o S; y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un

heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros que tiene un heteroátomo O adicional.

[0151] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^1 es hidrógeno o F.

[0152] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde R^4 es hidrógeno, Me, o F.

[0153] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIc-1):

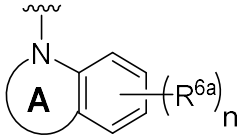


(IIc-1),

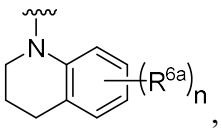
en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales cada uno independientemente N, O o S, y opcionalmente en donde el Anillo A está sustituido con 1 o 2 R^{6g}; y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales cada uno independientemente N, O o S; y n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 0. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde n es 2. En algunas realizaciones, el compuesto de

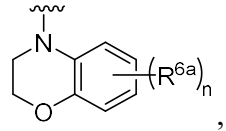
Fórmula (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde el Anillo A es un heterocicloalquilo de 6 miembros que tiene un heteroátomo O adicional.

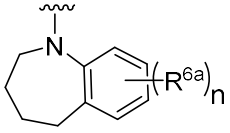
[0154] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

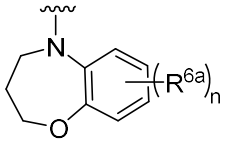


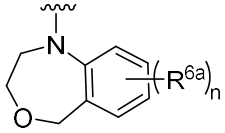
tiene la estructura

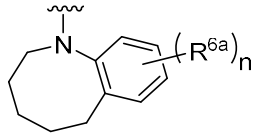


,


,


,


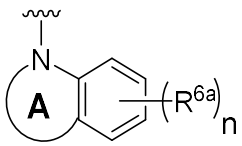
,


,
o


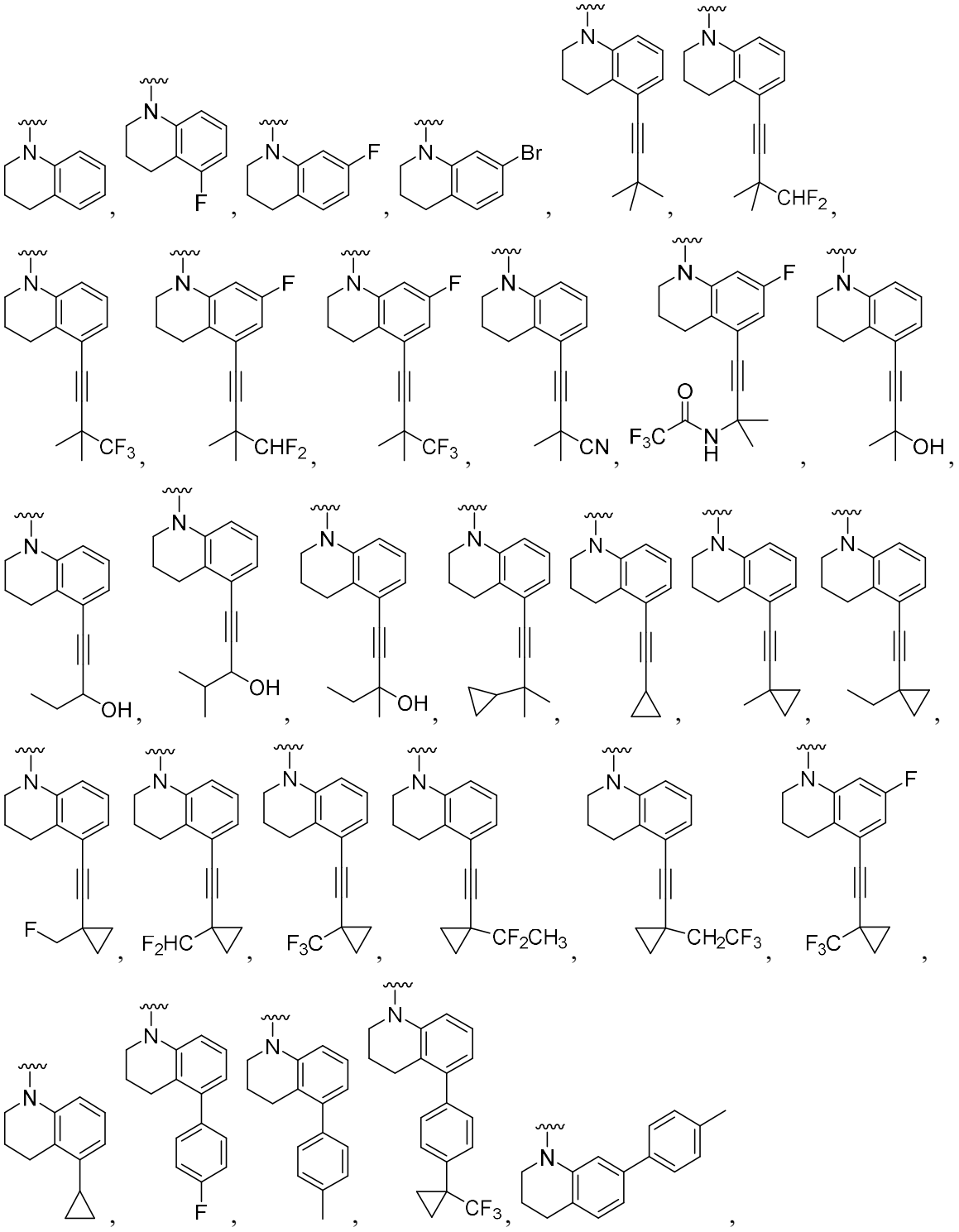
.

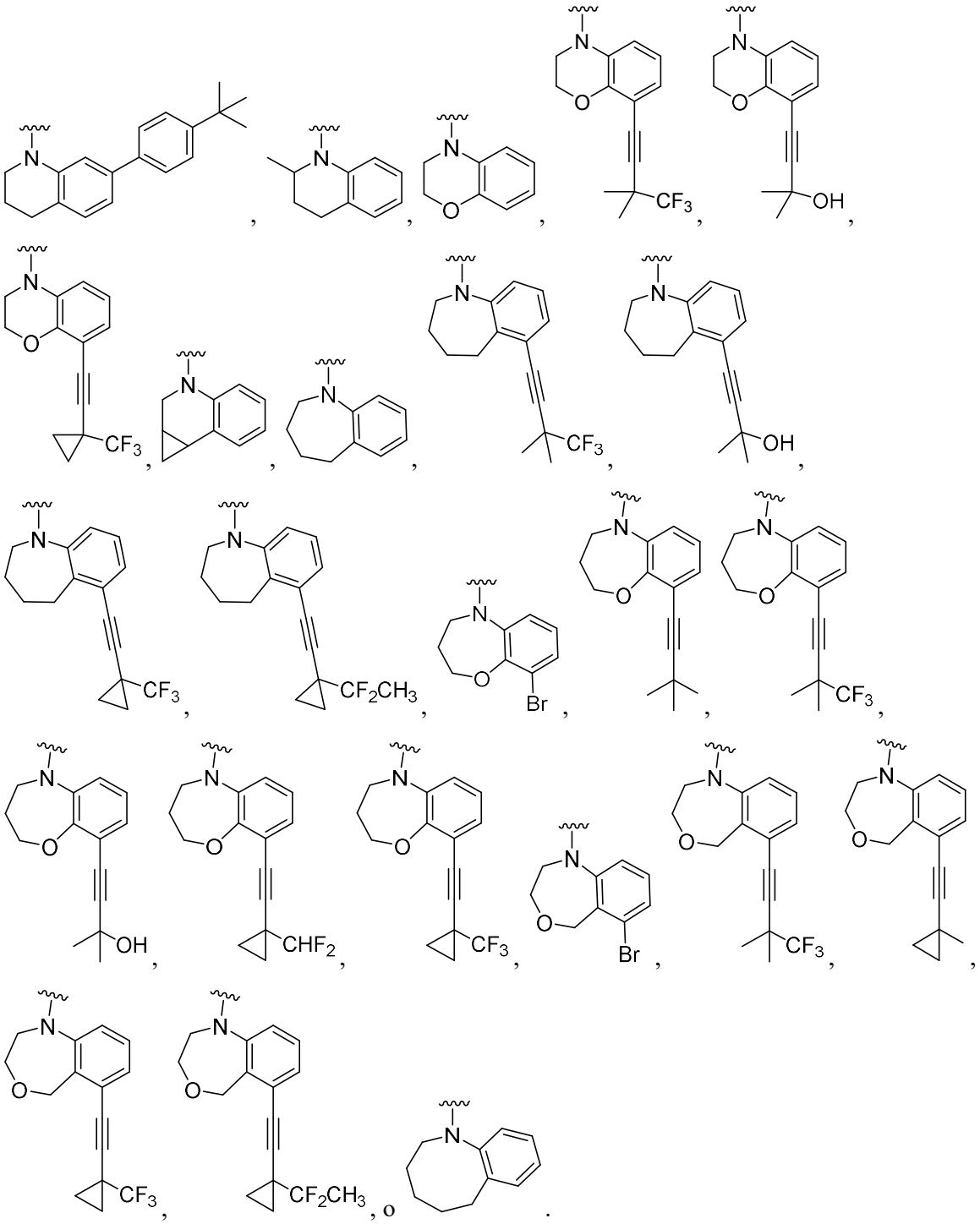
[0155] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, o –CN. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6} o halógeno. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6g} es independientemente metilo.

[0156] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

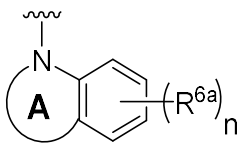


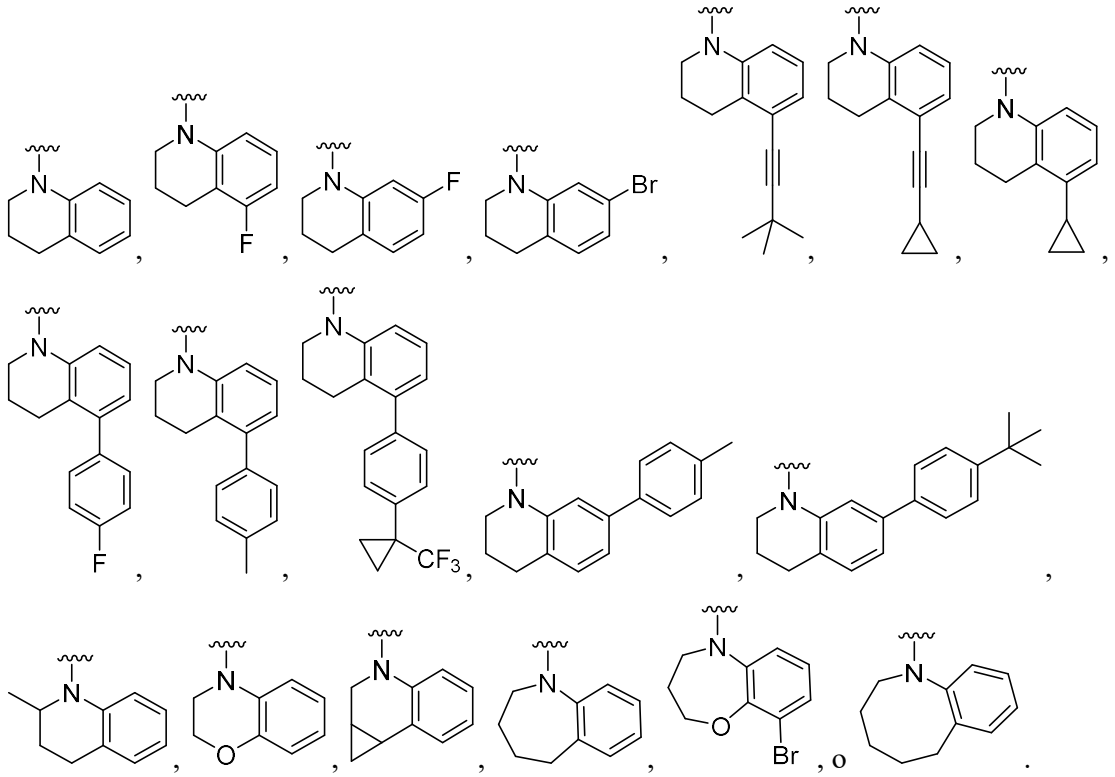
tiene la estructura



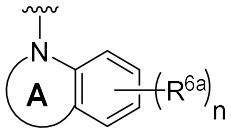


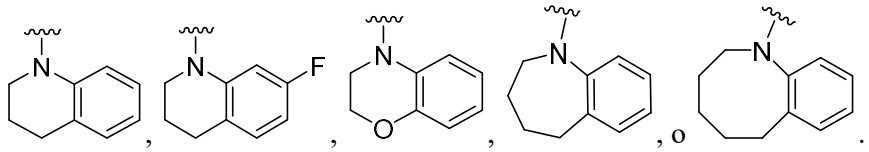
[0157] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

 tiene la estructura

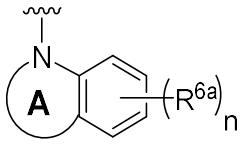
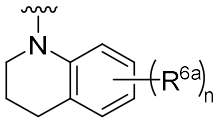


[0158] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en el que

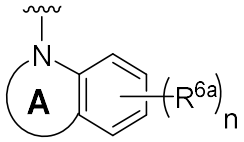
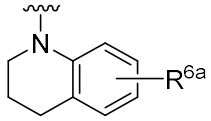
 tiene la estructura



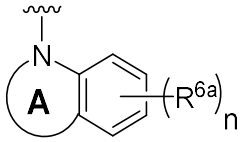
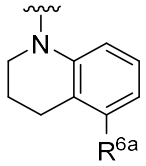
[0159] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

 tiene la estructura  .

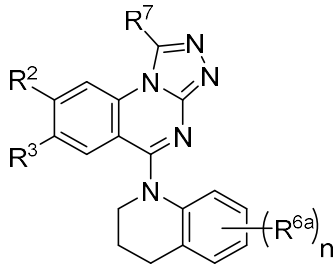
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

 tiene la estructura  .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

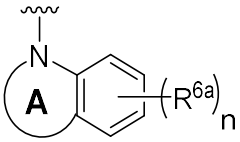
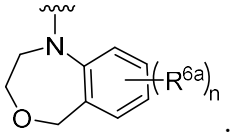
 tiene la estructura  .

[0160] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IIc-2):

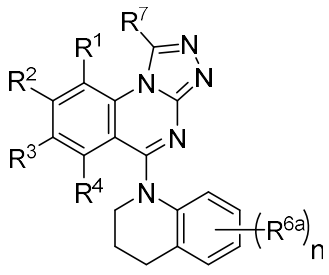
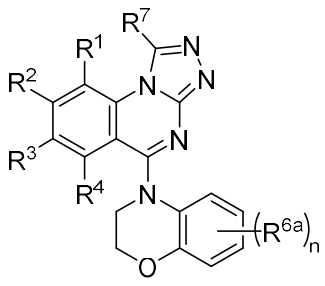
 (IIc-2),

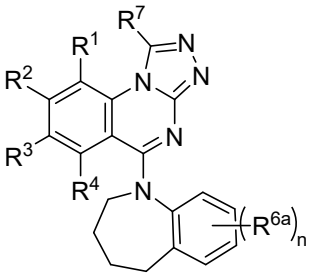
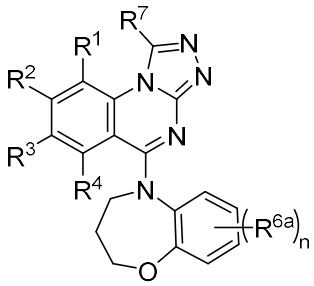
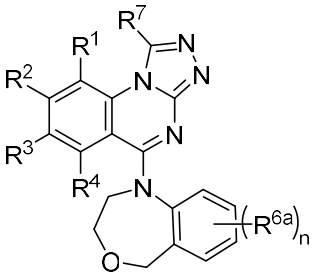
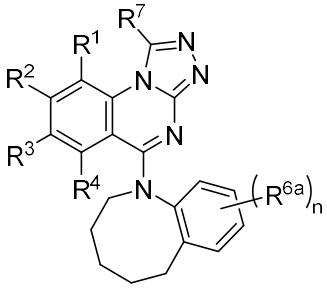
en donde n es 0, 1, o 2.

[0161] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde

 tiene la estructura  .

[0162] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), o (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto que tiene la estructura:

 (IIc-3),  (IIc-4),


(IIc-5),

(IIc-6),

(IIc-7), o

(IIc-8).

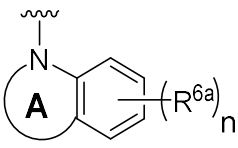
[0163] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc) es el compuesto de Fórmula (IIc-3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc) es el compuesto de Fórmula (IIc-4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc) es el compuesto de Fórmula (IIc-5), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc) es el compuesto de Fórmula (IIc-6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc) es el compuesto de Fórmula (IIc-7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIc) es el compuesto de Fórmula (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

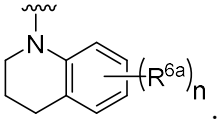
[0164] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, o -CN; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, o alquinilo C_{2-3}, en donde el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6j}; cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, -CN, cicloalquilo C_{3-8}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p}; cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, o -CN; y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, haloalquilo C_{1-3}, o $-NH_2$.

[0165] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, o -CN; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, o alquinilo C_{2-3}, en donde el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6j}; cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, -CN, cicloalquilo C_{3-8}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p}; cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, o -CN; y R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}.

[0166] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^1 es hidrógeno o F; R^2 es hidrógeno, F o Cl; R^3 es hidrógeno o F; R^4 es hidrógeno o F; cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, o alquinilo C_{2-3}, en donde el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6j}; cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, -CN, cicloalquilo C_{3-8}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p}; cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, o -CN; y R^7 es hidrógeno o Me.

[0167] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, o -CN; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3}, o halógeno; cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-3}, alquenilo C_{2-3}, o alquinilo C_{2-3}, en donde el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6j}; cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, -CN, cicloalquilo C_{3-8}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p}; cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, o -CN; R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}; y



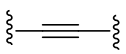
tiene la estructura


.

[0168] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^2 es hidrógeno, halógeno, o -CN. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^2 es hidrógeno, F, o Cl.

[0169] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde R^3 es hidrógeno, F, o Cl.

[0170] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6a} es independientemente alquinilo C_{2-3} o halógeno, en donde el alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6j}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6a} es



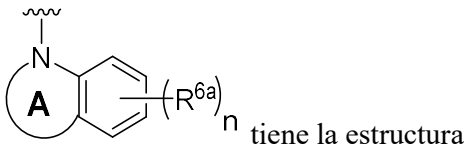
substituted con 1 R^{6j}.

[0171] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C_{2-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, -CN, cicloalquilo C_{3-6}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6p}, y cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterocicloalquilo, en donde el cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^{6p}, y cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-3}, o cicloalquilo C_{3-6}, en donde el cicloalquilo está

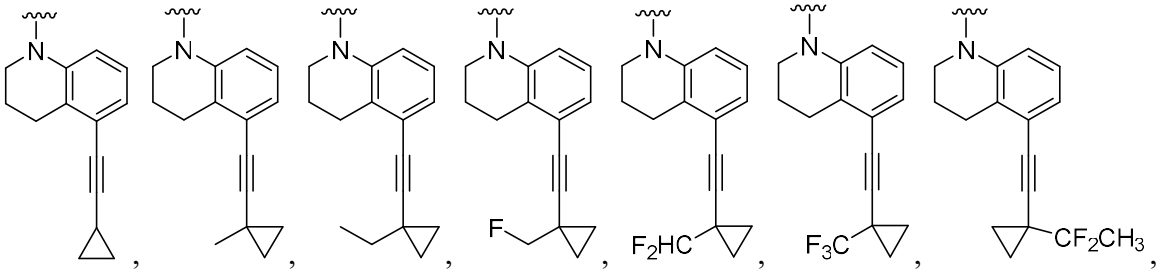
opcionalmente sustituido con un R^{6p}. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6j} es independientemente F, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CF_2CH_3, o ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con un R^{6p}.

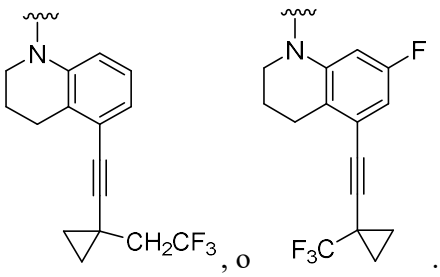
[0172] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6p} es independientemente alquilo C_{1-3}, hidroxialquilo C_{1-3}, halógeno**,** haloalquilo C_{1-3}, o –CN. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde cada R^{6p} es independientemente Me, Et, CH_2OH, F, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2CF_3, CF_2CH_3, o –CN.

[0173] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic), (IIc), o (IIc-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto en donde



tiene la estructura





.

[0174] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1)(IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde el heterocicloalquilo es

un anillo de 5 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1)(IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1)(IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde el heterocicloalquilo es un anillo de 6 miembros que tiene 1 heteroátomo N o O.

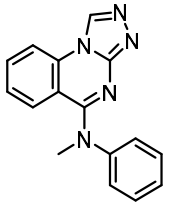
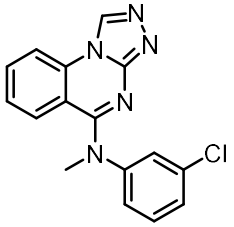
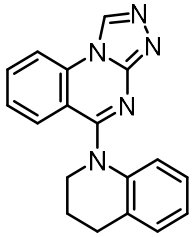
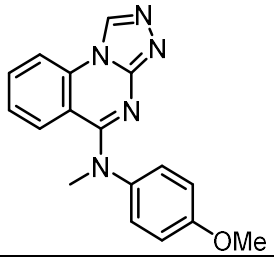
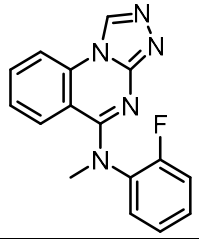
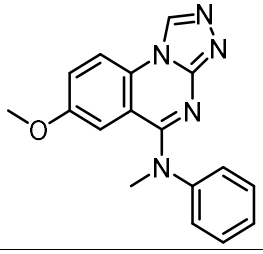
[0175] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1)(IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde el heteroarilo es un anillo de 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos cada N.

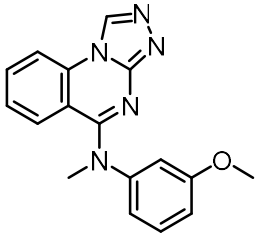
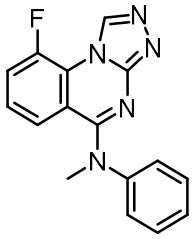
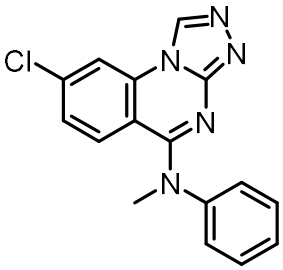
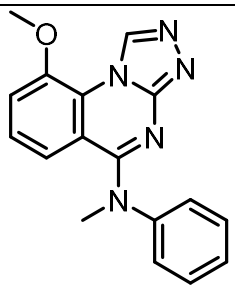
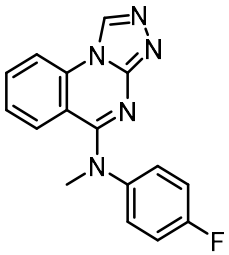
[0176] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1)(IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto en donde el heterocicloalquilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos cada uno independientemente N u O; y el heteroarilo es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente N, O o S.

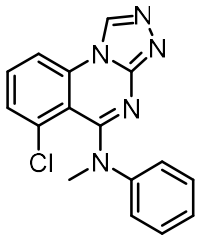
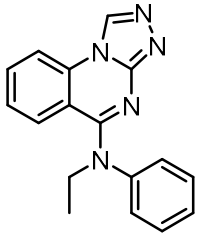
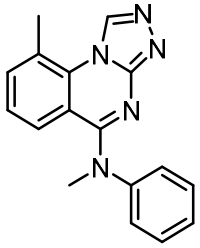
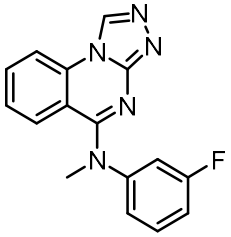
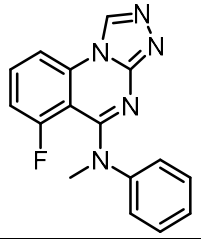
[0177] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el compuesto que tiene la estructura de un compuesto en Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 1C, Tabla 1D, Tabla 1E, Tabla 1F, Tabla 1G, Tabla 1H, Tabla 1I, Tabla 1J, Tabla 2A, Tabla 2B, Tabla 2C, Tabla 2D, Tabla 2E, Tabla 2F, Tabla 2g, Tabla 2H, Tabla 2I, Tabla 2J, Tabla 2K, Tabla 2L, Tabla 3A, Tabla 3B, Tabla 3C, Tabla 3D, Tabla 3e, Tabla 3f, Tabla 3g, Tabla 3H, Tabla 3I, Tabla 3J, o Tabla 3K. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, es el compuesto que tiene la estructura de un compuesto en Tabla 3f, Tabla 3H, Tabla 3I, Tabla 3J, o Tabla 3K.

Tabla 1A. Compuestos

Ej.	Estructura Química
1	
2	
4	
5	
6	
8	

Ej.	Estructura Química
9	
10	
11	
12	
13	

Ej.	Estructura Química
14	
15	
16	
17	
18	

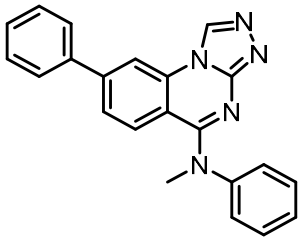
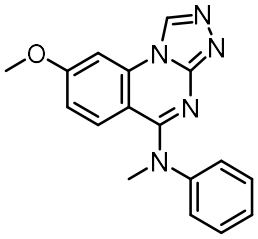
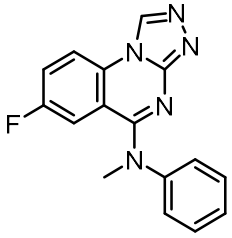
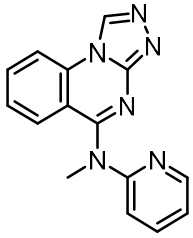
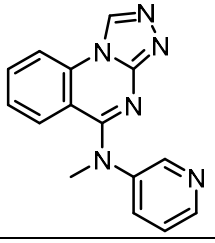
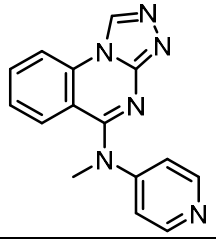
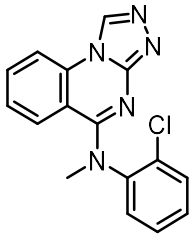
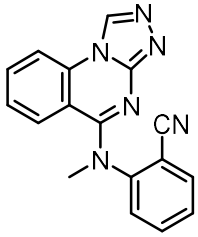
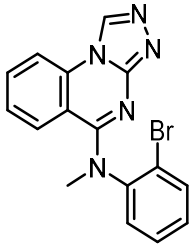
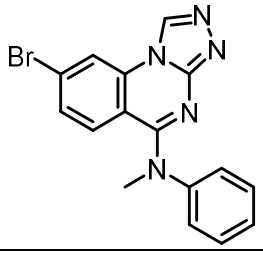
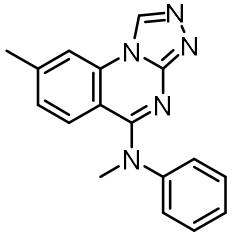
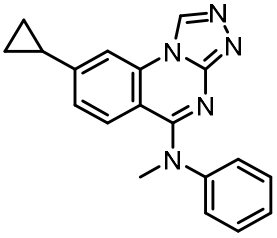
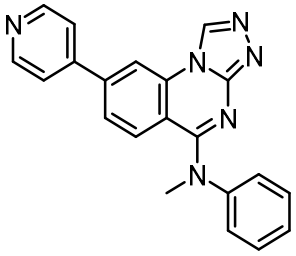
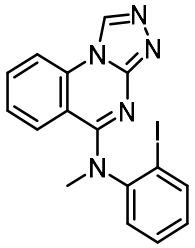
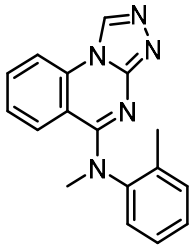
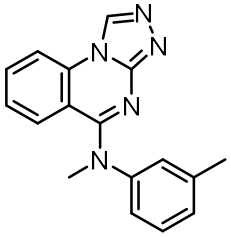
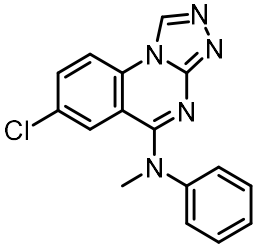
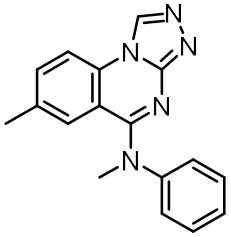
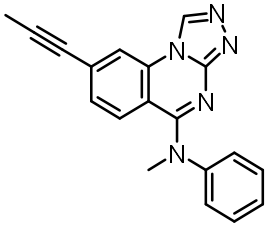
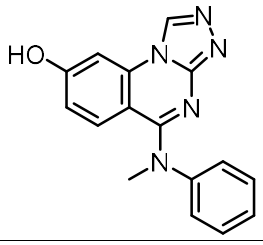
Ej.	Estructura Química
19	
20	
21	
22	

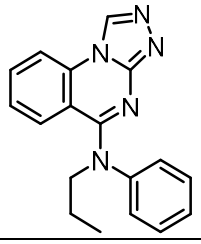
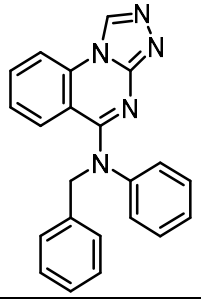
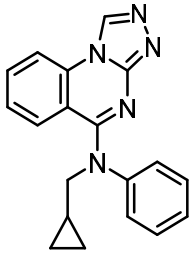
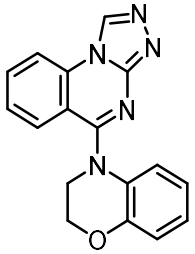
Tabla 1B. Compuestos

Ej.	Estructura Química
23	

Ej.	Estructura Química
24	

Ej.	Estructura Química
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

Ej.	Estructura Química
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

Ej.	Estructura Química
39	
40	
41	
42	

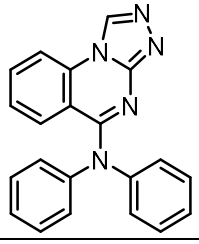
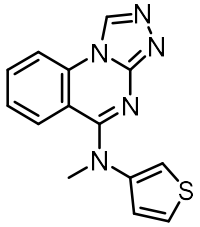
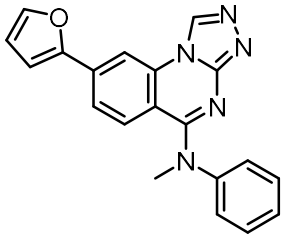
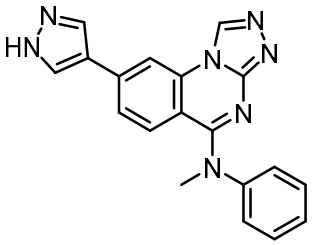
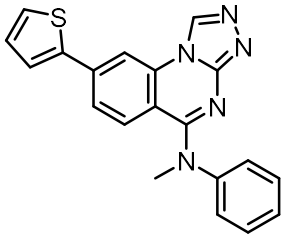
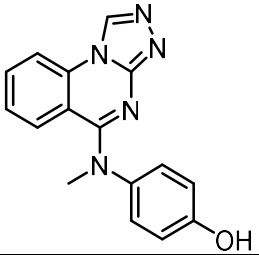
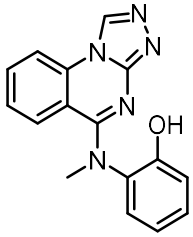
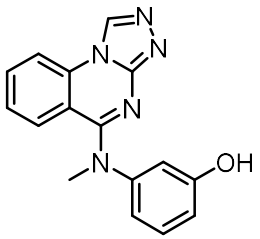
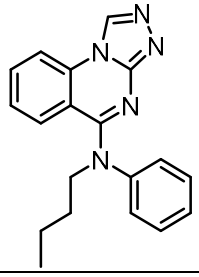
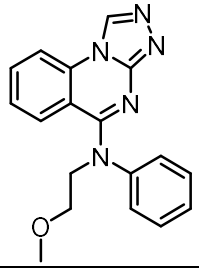
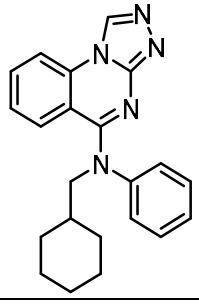
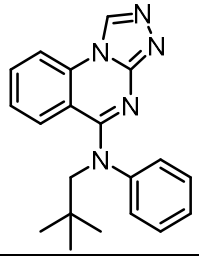
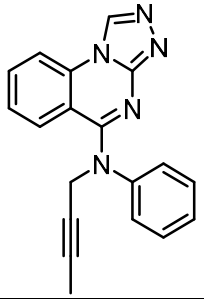
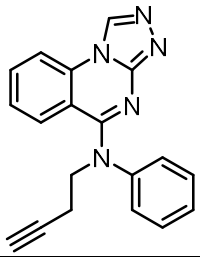
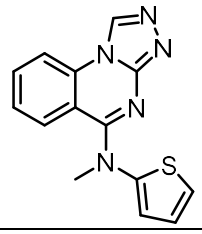
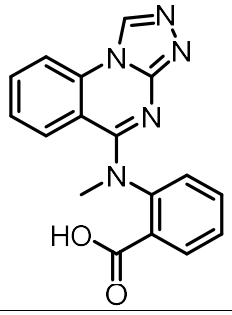
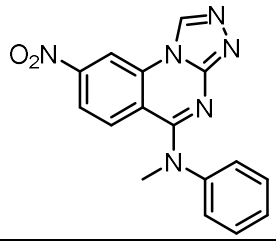
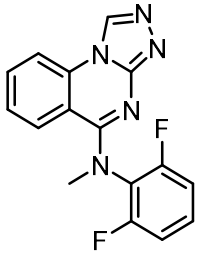
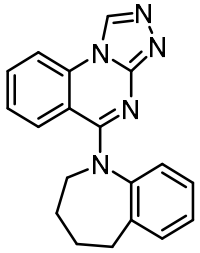
Ej.	Estructura Química
43	
44	
45	
46	
47	

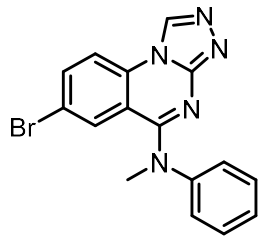
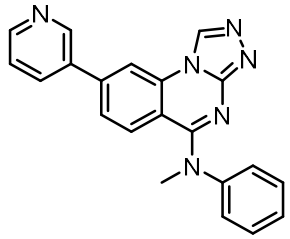
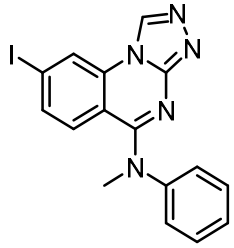
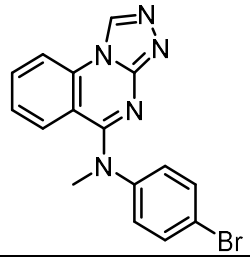
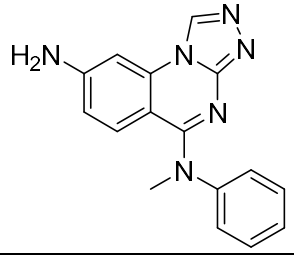
Tabla 1C. Compuestos

Ej.	Estructura Química
48	

Ej.	Estructura Química
49	

Ej.	Estructura Química
50	
51	
52	
53	
54	
55	

Ej.	Estructura Química
56	
57	
58	
59	
60	
61	

Ej.	Estructura Química
62	
63	
64	
65	
66	

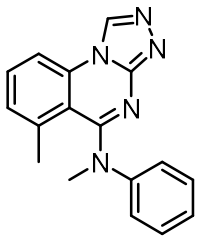
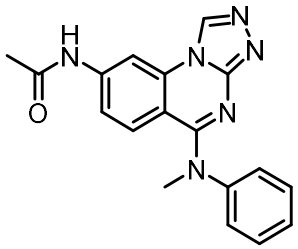
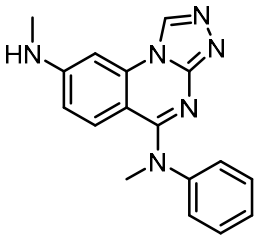
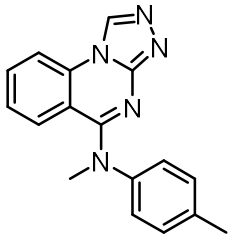
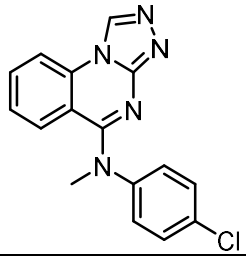
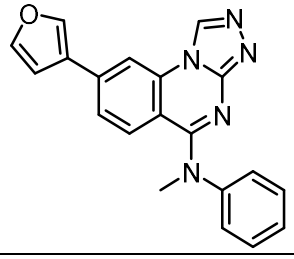
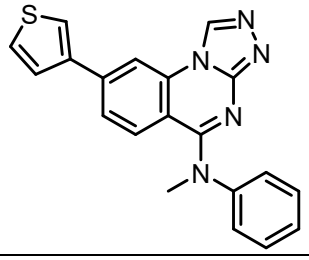
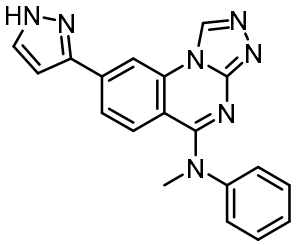
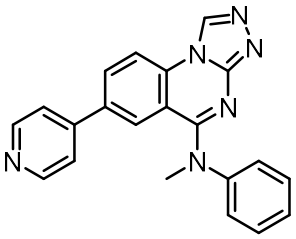
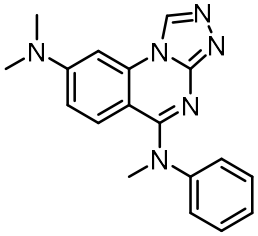
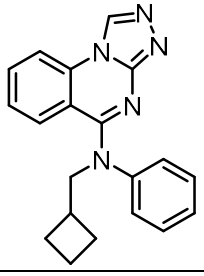
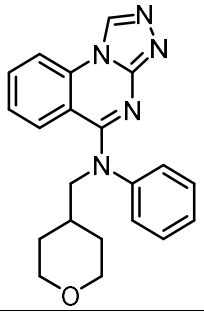
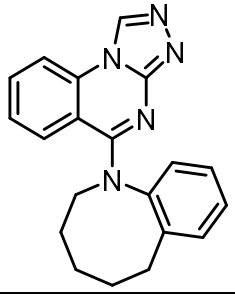
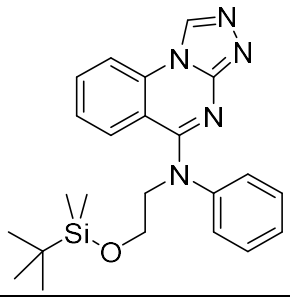
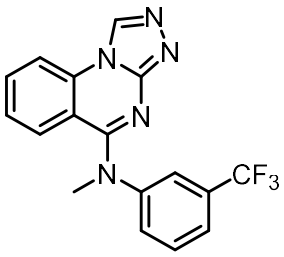
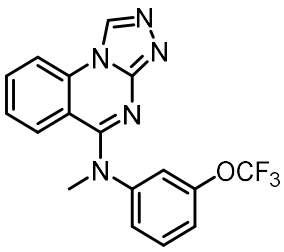
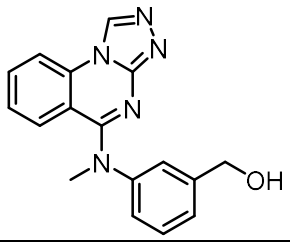
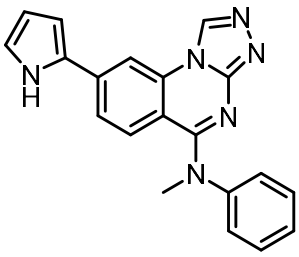
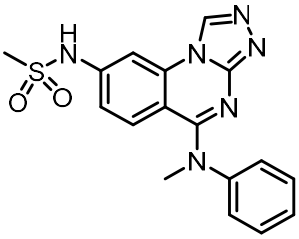
Ej.	Estructura Química
67	
68	
69	
70	
71	

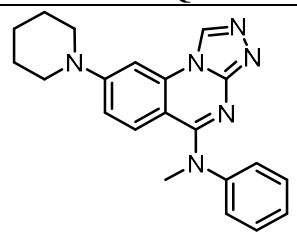
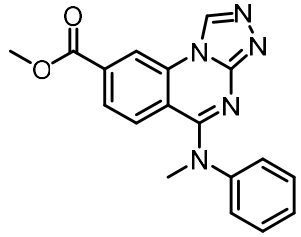
Tabla 1D. Compuestos

Ej.	Estructura Química
72	

Ej.	Estructura Química
73	

Ej.	Estructura Química
74	
75	
76	
77	
78	
79	

Ej.	Estructura Química
80	
81	
82	
83	
84	
85	

Ej.	Estructura Química
86	
87	

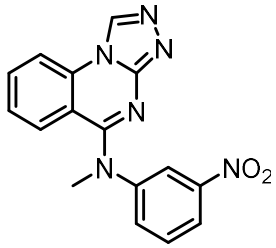
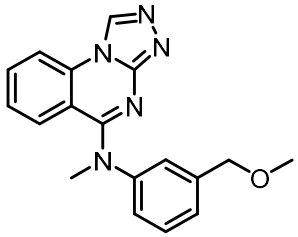
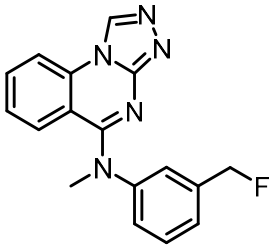
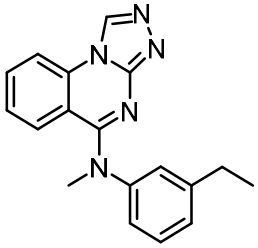
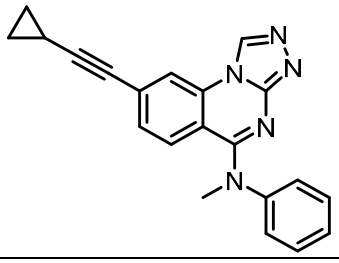
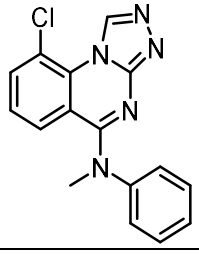
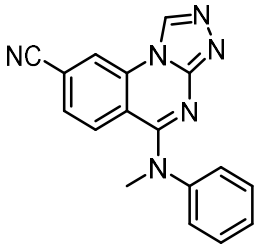
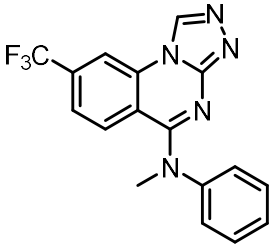
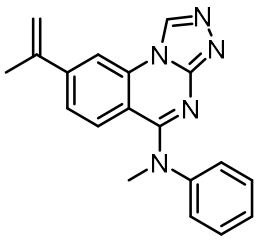
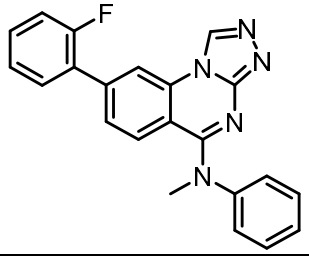
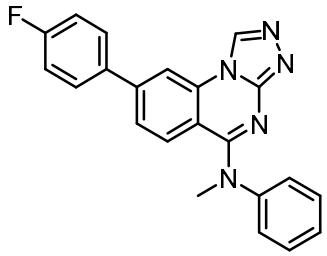
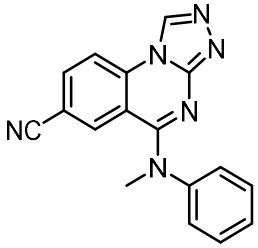
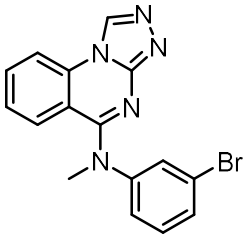
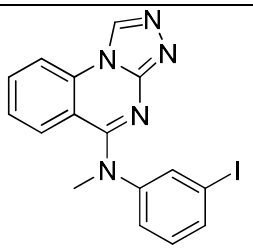
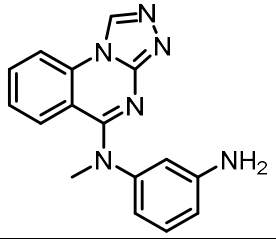
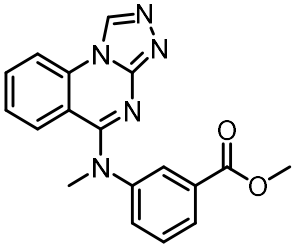
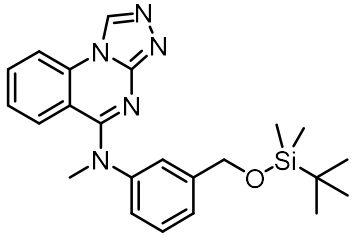
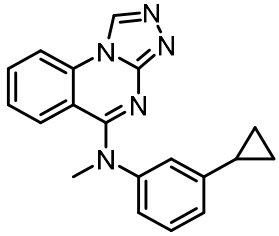
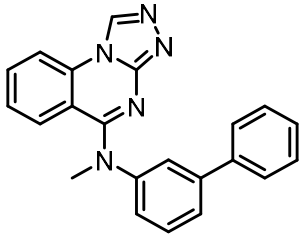
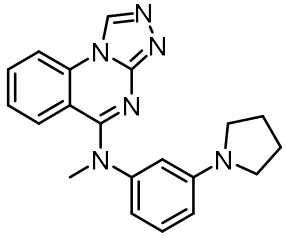
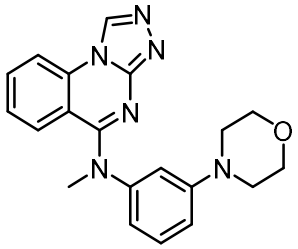
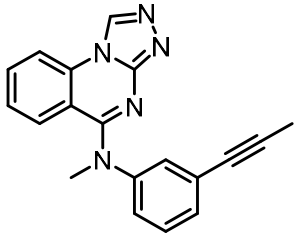
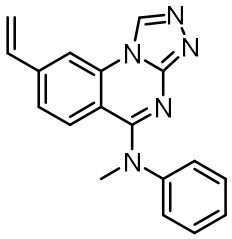
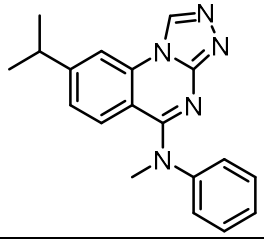
Ej.	Estructura Química
88	
89	

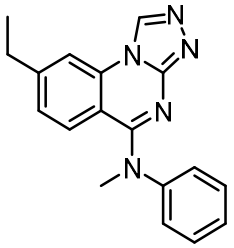
Tabla 1E. Compuestos

Ej.	Estructura Química
90	
91	
92	
93	

Ej.	Estructura Química
94	
95	
96	
97	

Ej.	Estructura Química
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

Ej.	Estructura Química
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

Ej.	Estructura Química
112	

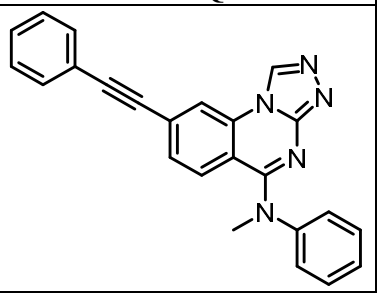
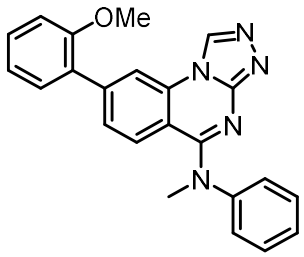
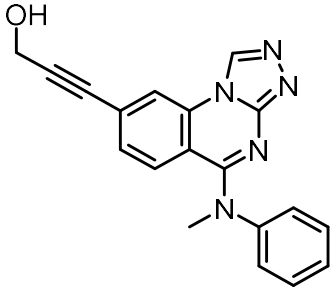
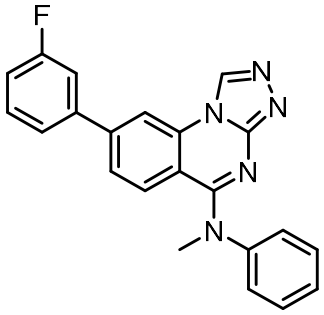
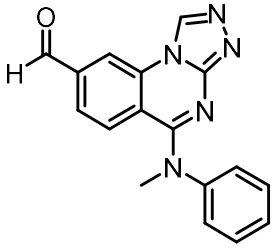
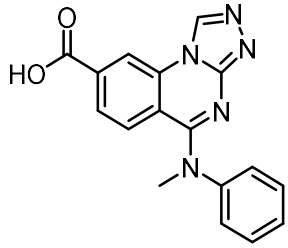
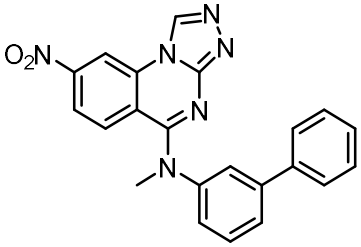
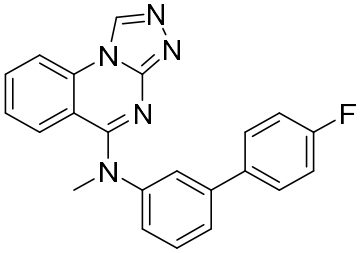
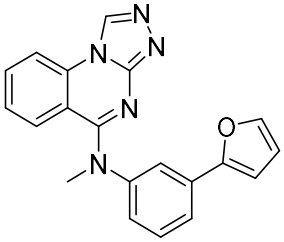
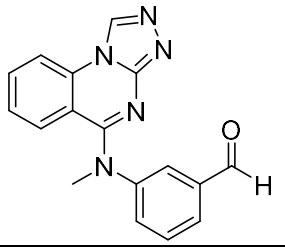
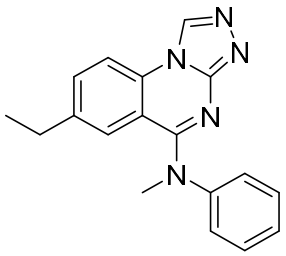
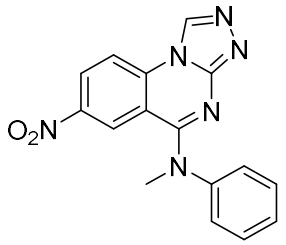
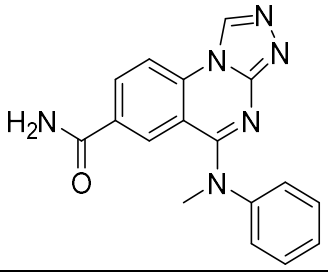
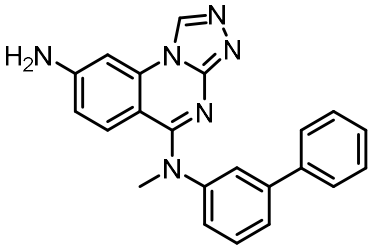
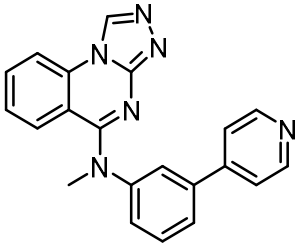
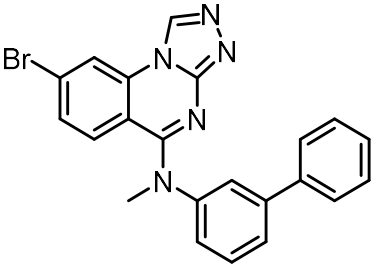
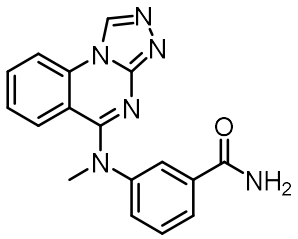
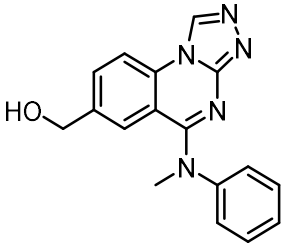
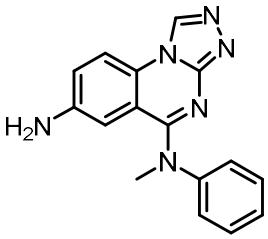
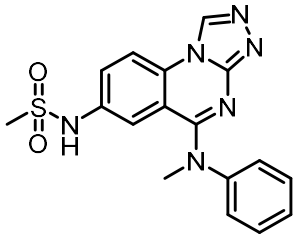
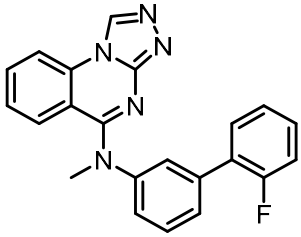
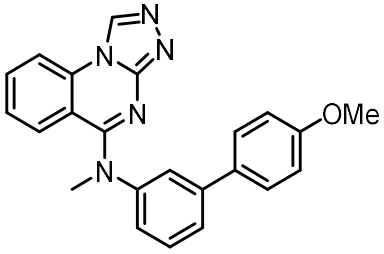
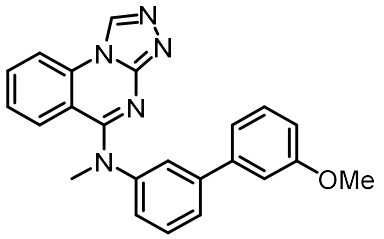
Ej.	Estructura Química
113	

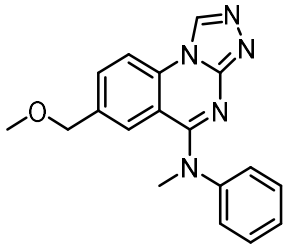
Tabla 1F. Compuestos

Ej.	Estructura Química
114	
115	
116	
117	

Ej.	Estructura Química
118	
119	
120	
121	
122	

Ej.	Estructura Química
123	
124	
125	
126	
127	
128	

Ej.	Estructura Química
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

Ej.	Estructura Química
136	

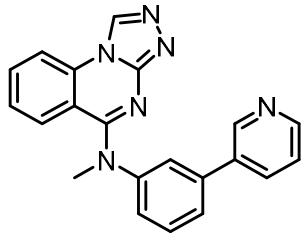
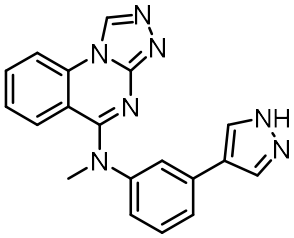
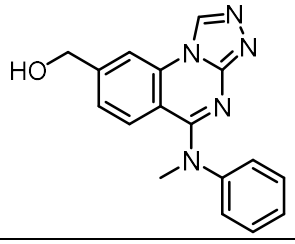
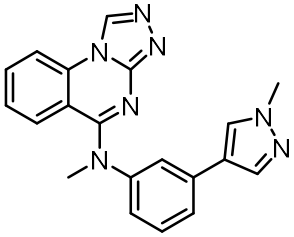
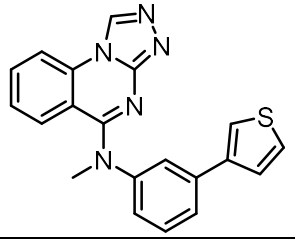
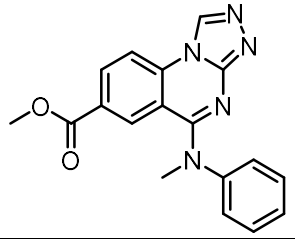
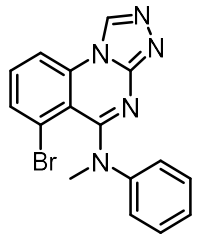
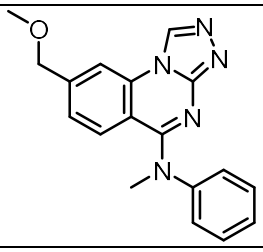
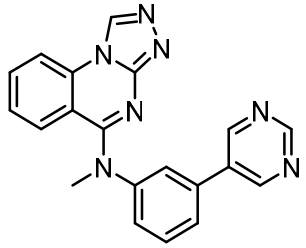
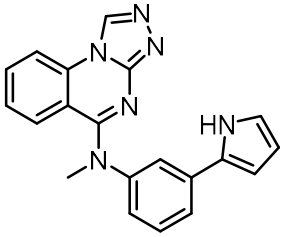
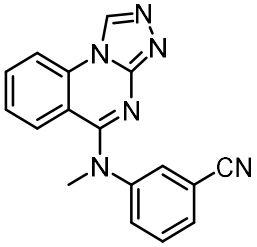
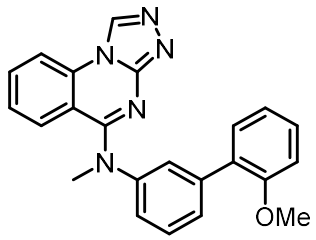
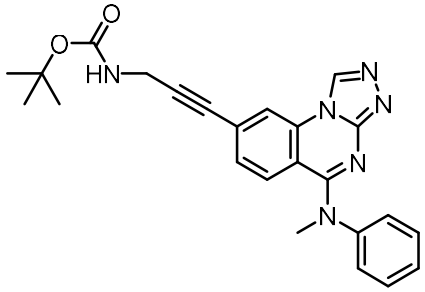
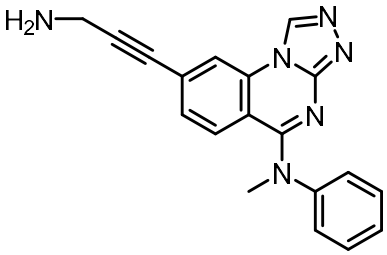
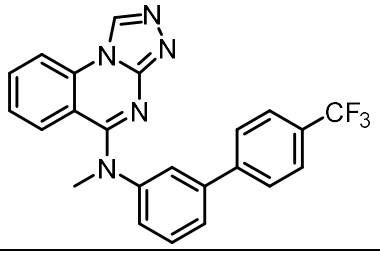
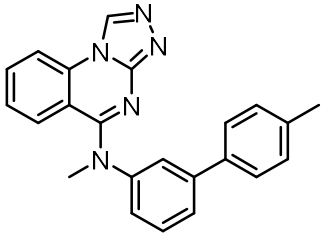
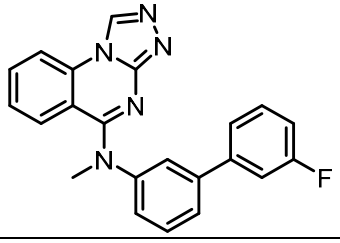
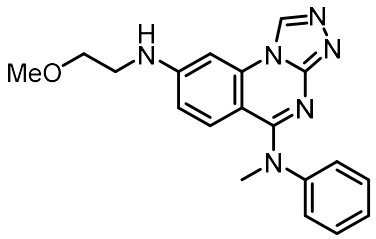
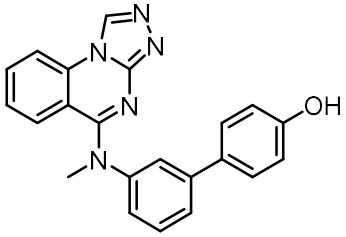
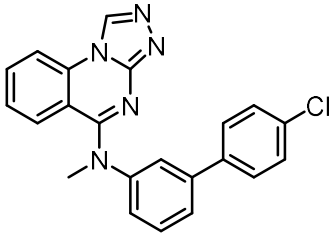
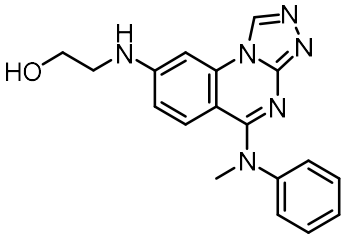
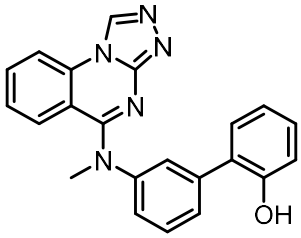
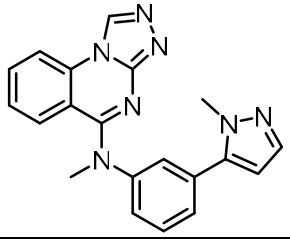
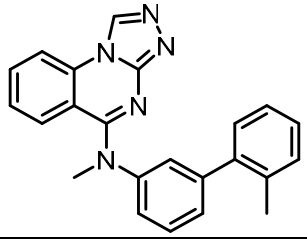
Ej.	Estructura Química
137	

Tabla 1G. Compuestos

Ej.	Estructura Química
138	
139	
140	
141	
142	

Ej.	Estructura Química
143	
144	
145	
146	
147	

Ej.	Estructura Química
148	
149	
150	
151	
152	
153	

Ej.	Estructura Química
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

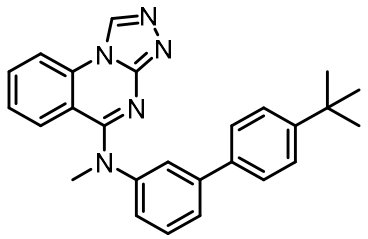
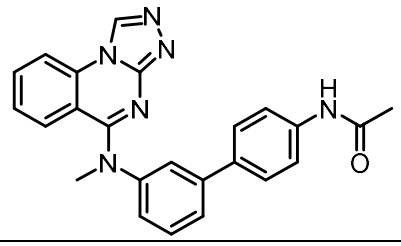
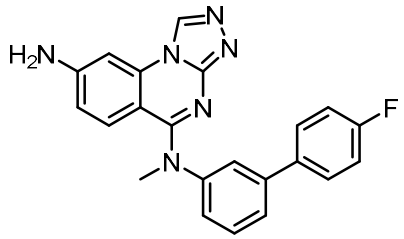
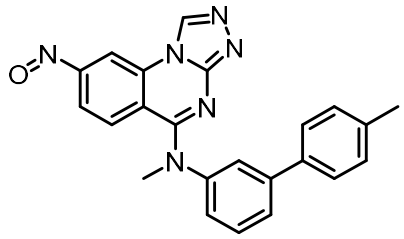
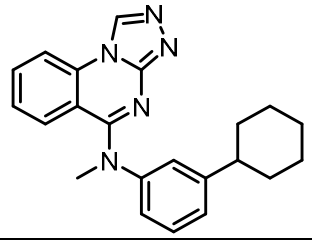
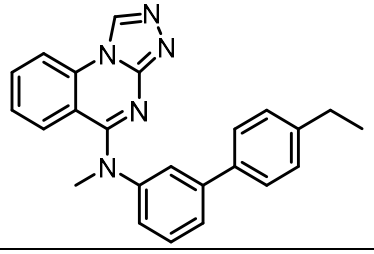
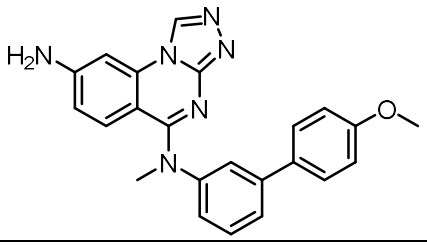
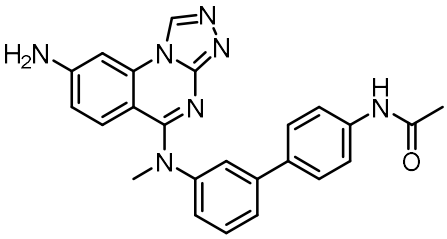
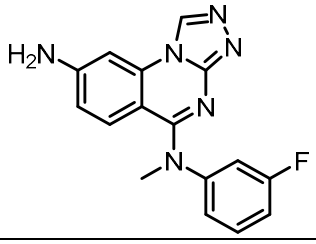
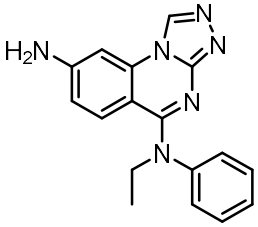
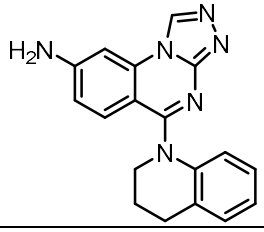
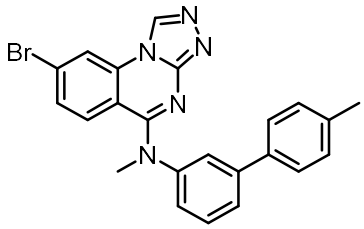
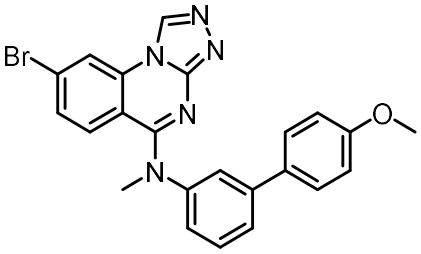
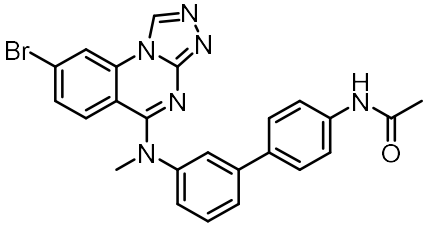
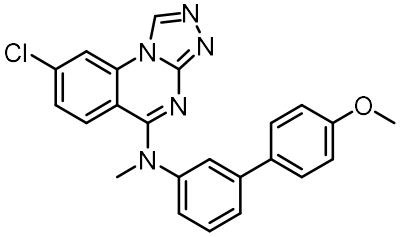
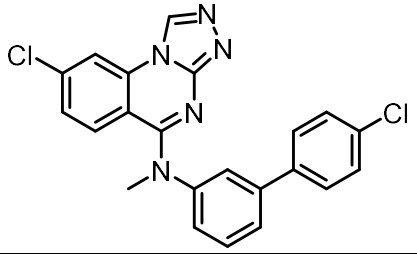
Ej.	Estructura Química
161	

Tabla 1H. Compuestos

Ej.	Estructura Química
162	
163	
164	
165	
166	

Ej.	Estructura Química
167	
168	
169	
170	
171	

Ej.	Estructura Química
172	
173	
174	
175	
176	

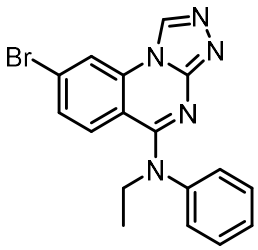
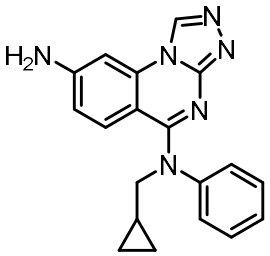
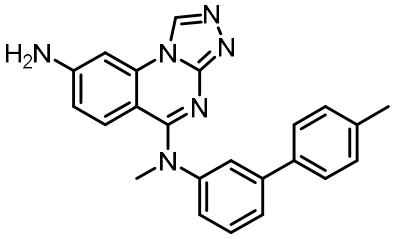
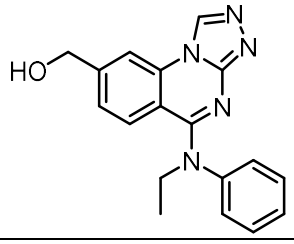
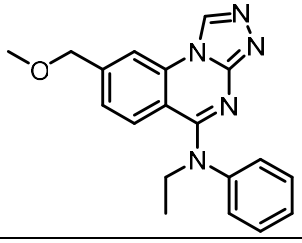
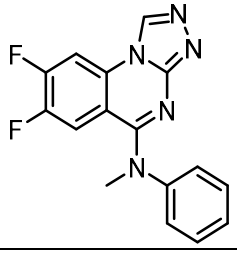
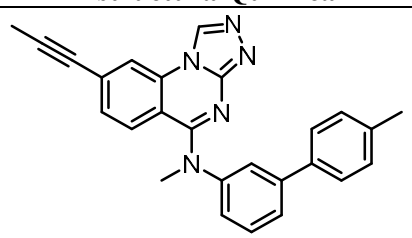
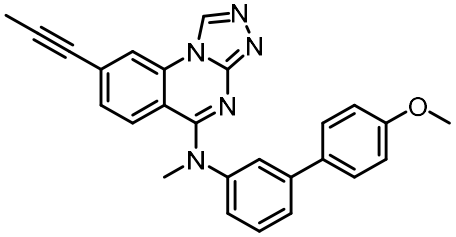
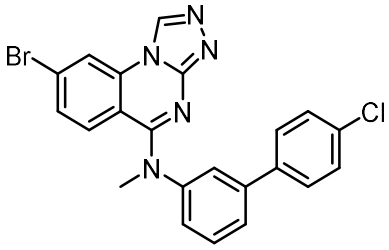
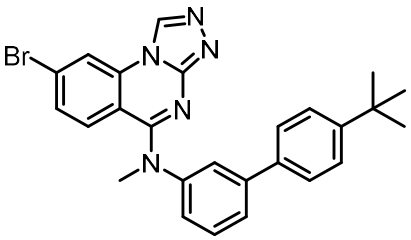
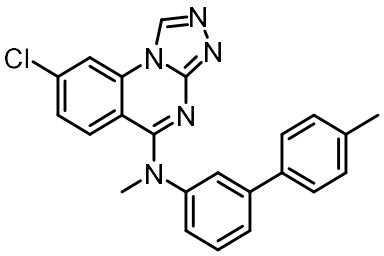
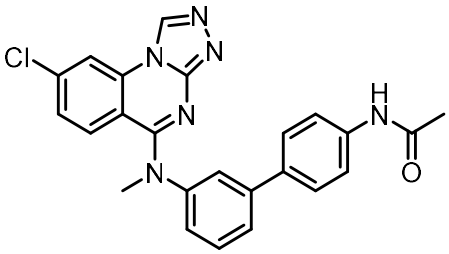
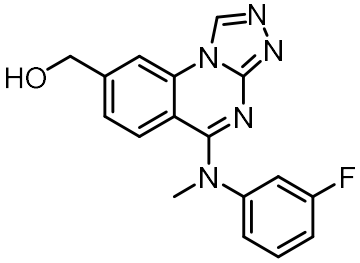
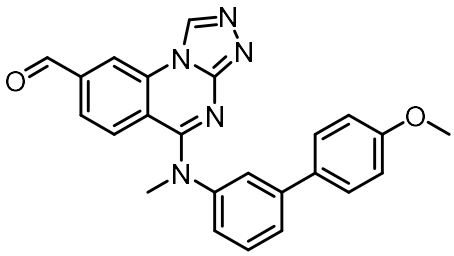
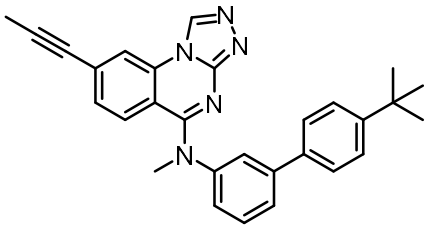
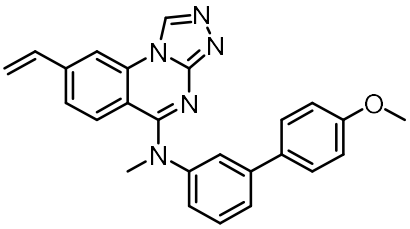
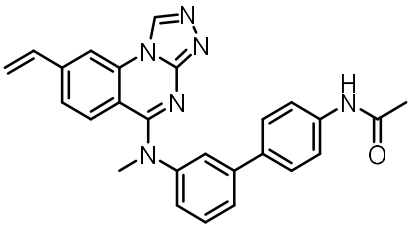
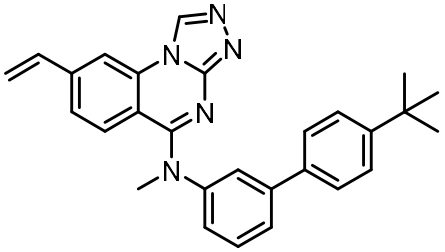
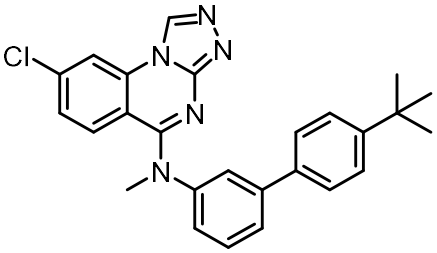
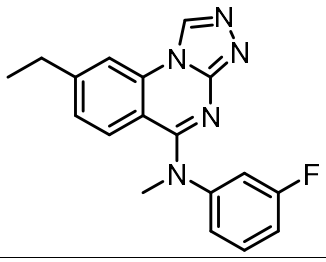
Ej.	Estructura Química
177	
178	
179	
180	

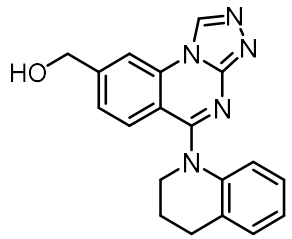
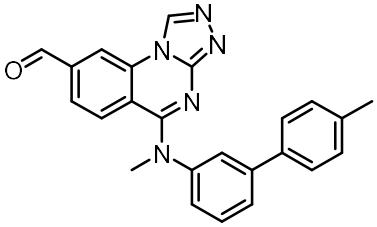
Tabla 1I: Compuestos

Ej.	Estructura Química
181	

Ej.	Estructura Química
182	

Ej.	Estructura Química
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	

Ej.	Estructura Química
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	

Ej.	Estructura Química
197	
198	

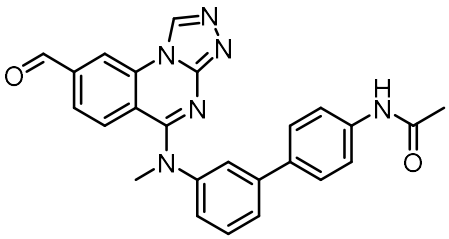
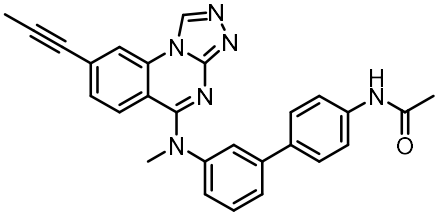
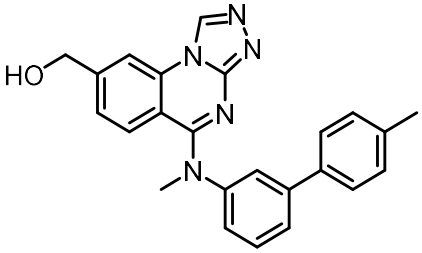
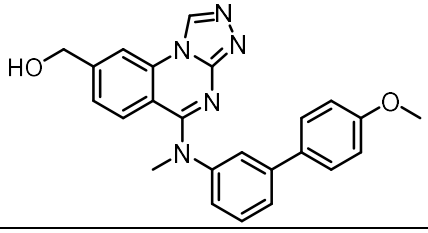
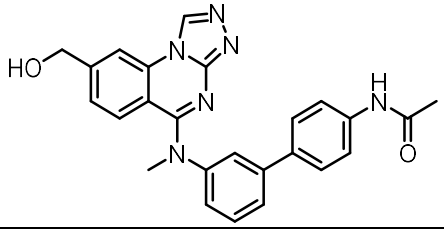
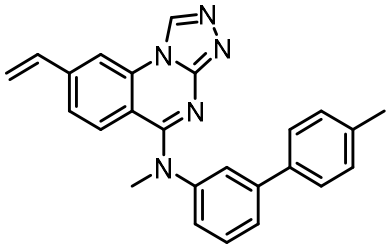
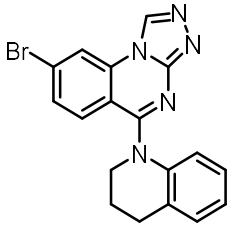
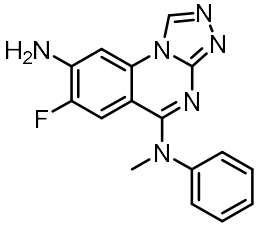
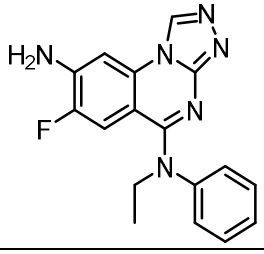
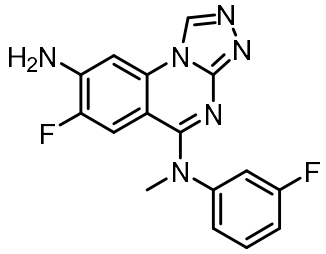
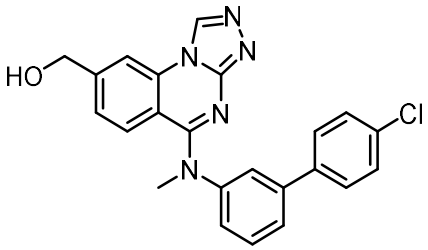
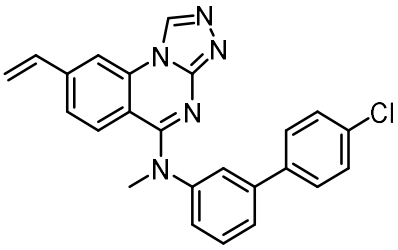
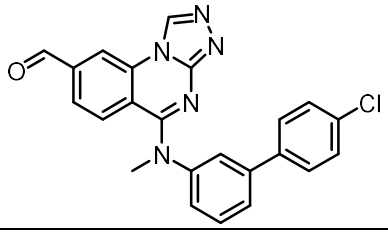
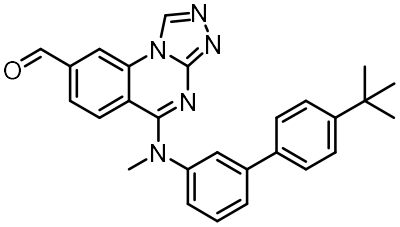
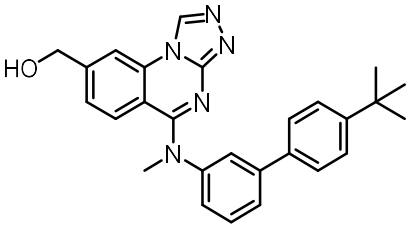
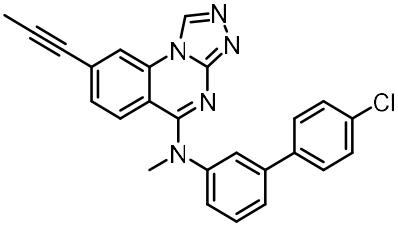
Ej.	Estructura Química
199	

Tabla 1J: Compuestos

Ej.	Estructura Química
200	
201	
202	
203	

Ej.	Estructura Química
204	
205	
206	
207	

Ej.	Estructura Química
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

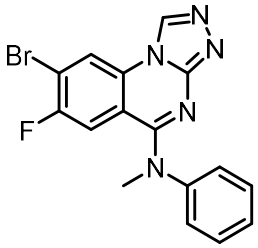
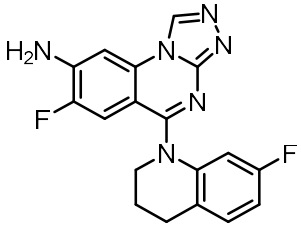
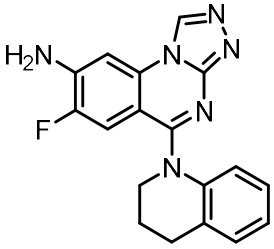
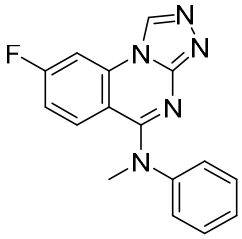
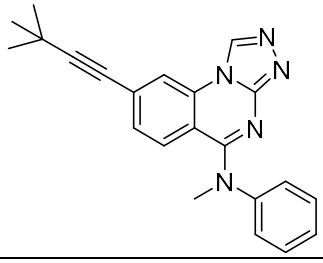
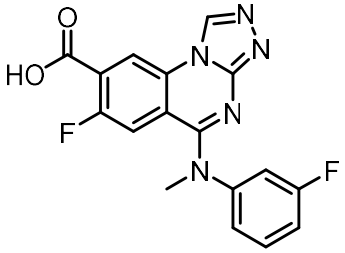
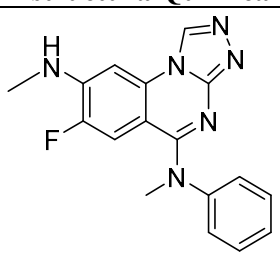
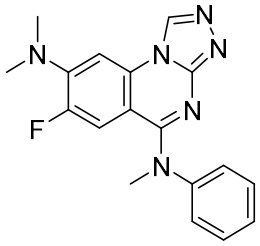
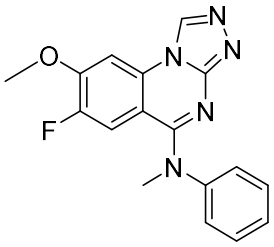
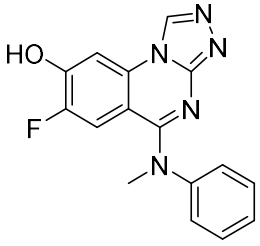
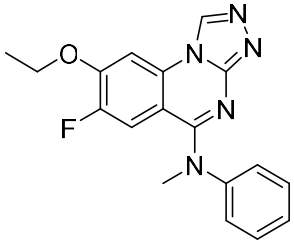
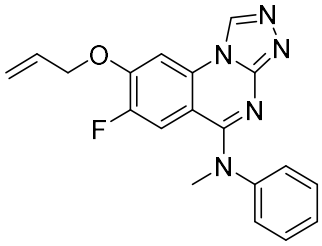
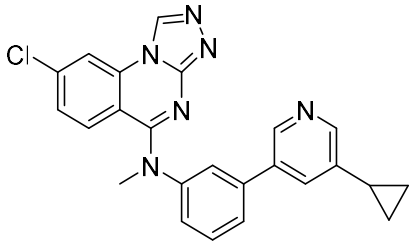
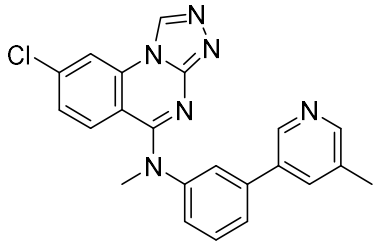
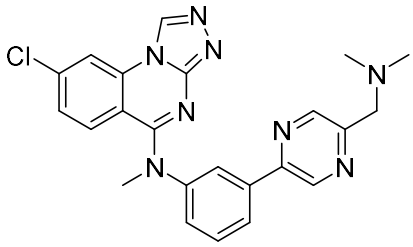
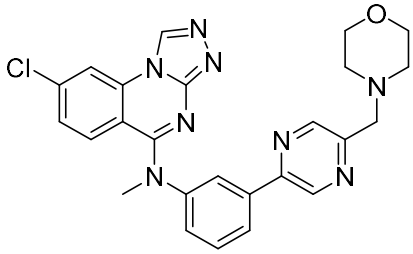
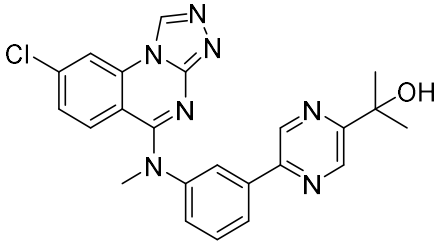
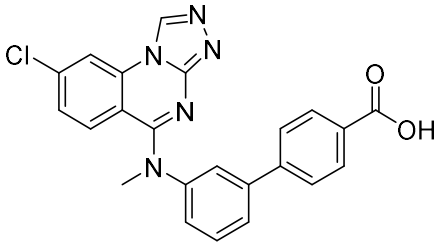
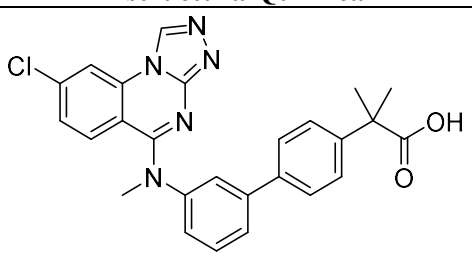
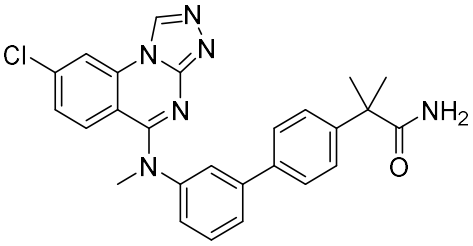
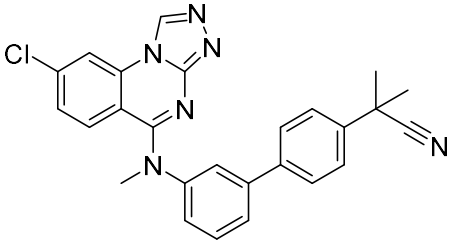
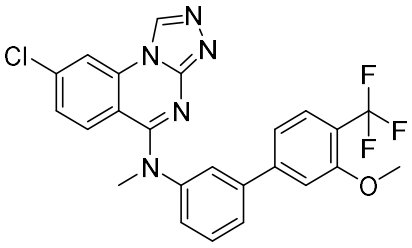
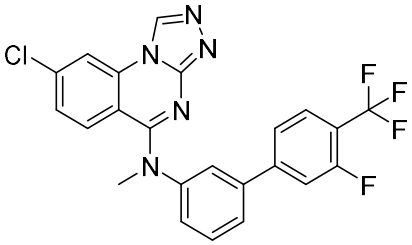
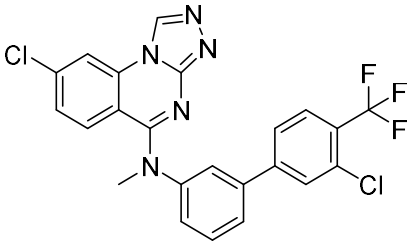
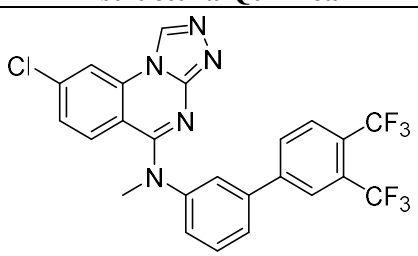
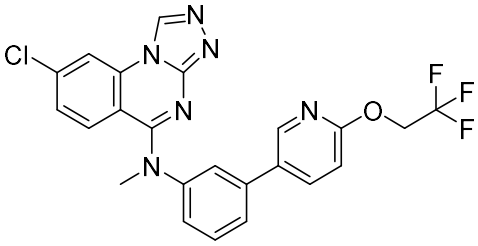
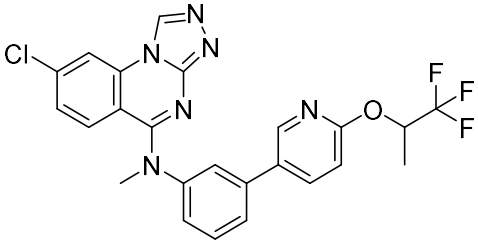
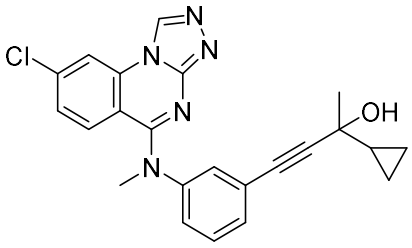
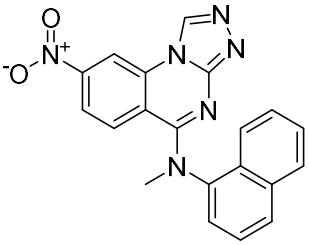
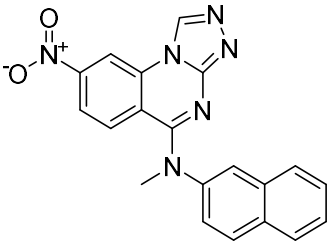
Ej.	Estructura Química
215	
216	
217	
218	
219	
220	

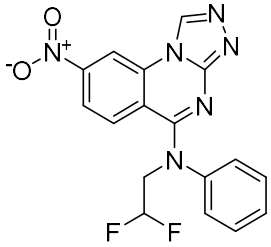
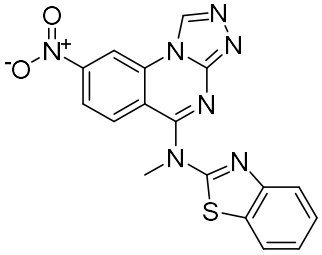
Tabla 2A: Compuestos

Ej.	Estructura Química
221	
222	
223	
224	
225	
226	

Ej.	Estructura Química
227	
228	
229	
230	
231	
232	

Ej.	Estructura Química
233	
234	
235	
236	
237	
238	

Ej.	Estructura Química
239	
240	
241	
242	
243	
244	

Ej.	Estructura Química
245	
246	

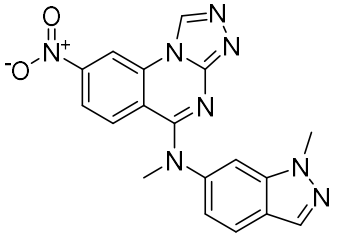
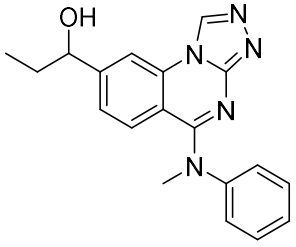
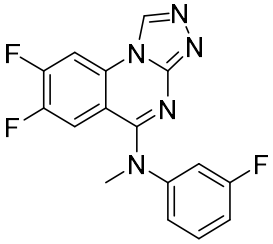
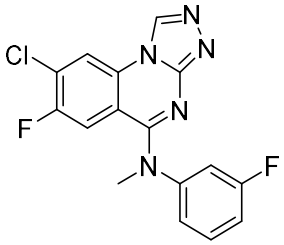
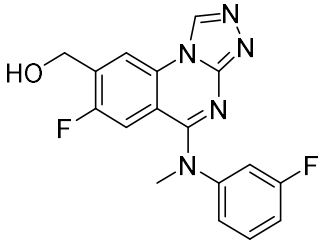
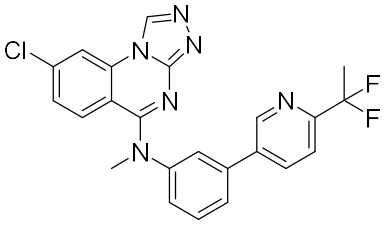
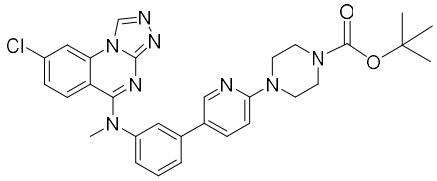
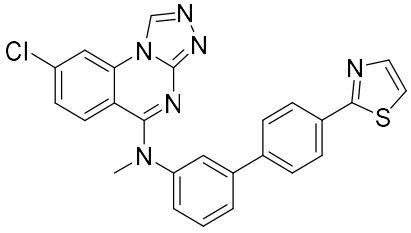
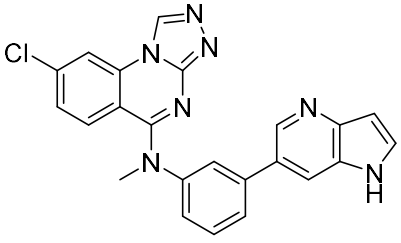
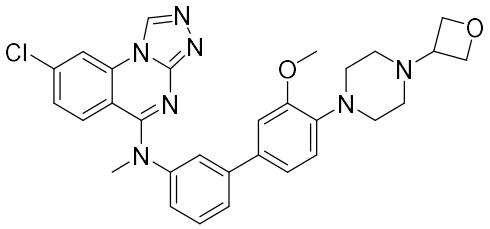
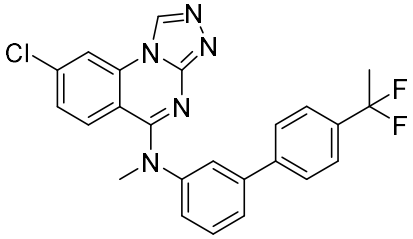
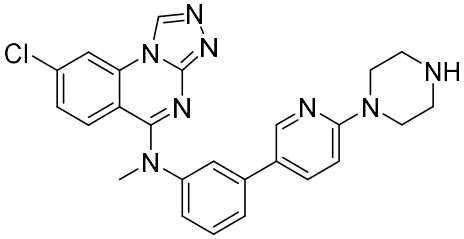
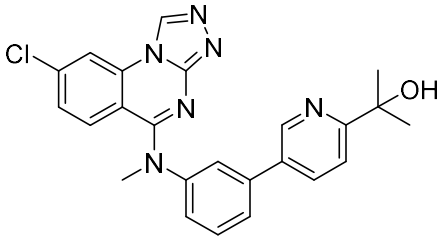
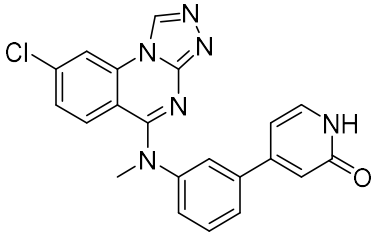
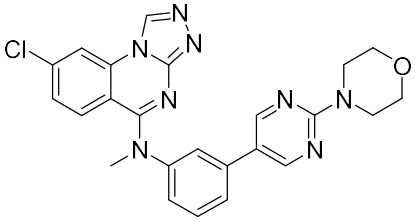
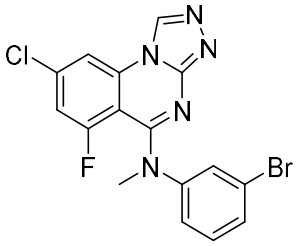
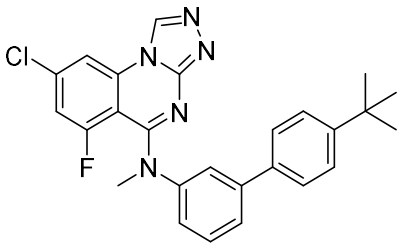
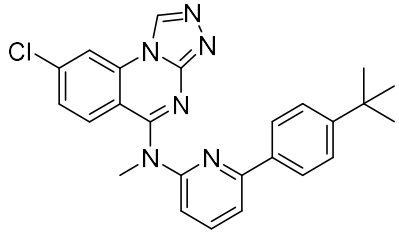
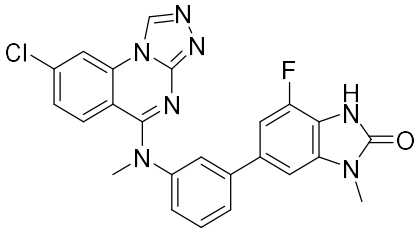
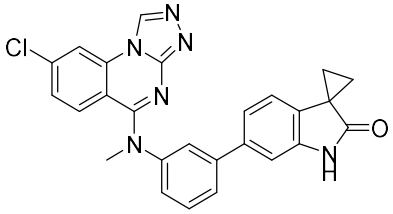
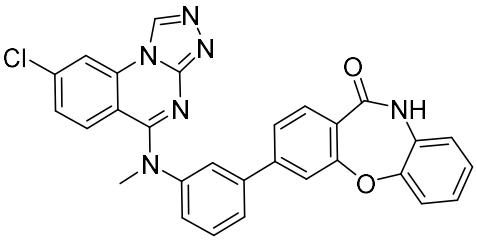
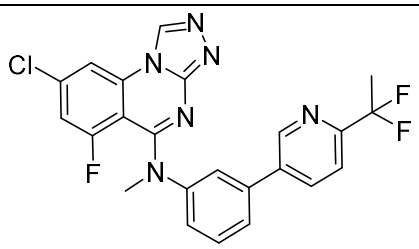
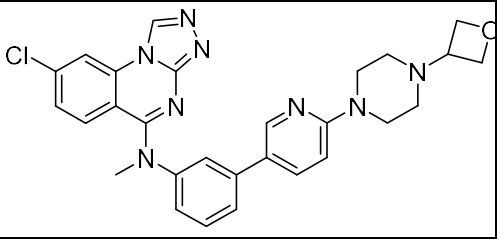
Ej.	Estructura Química
247	
248	
249	

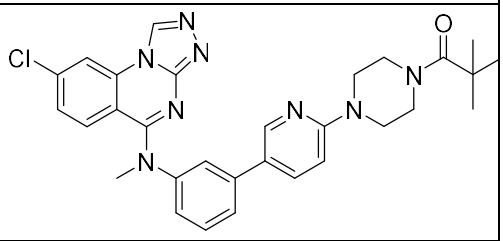
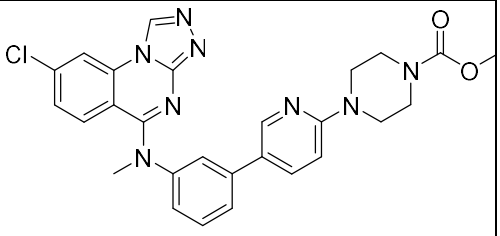
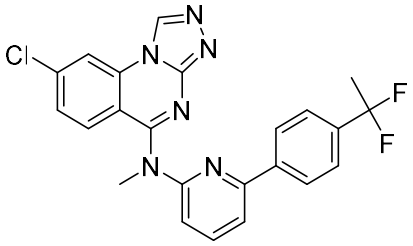
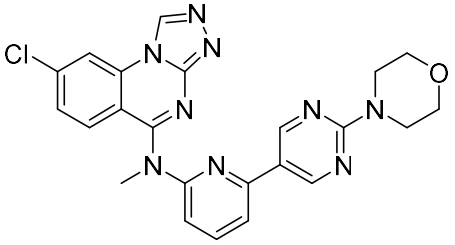
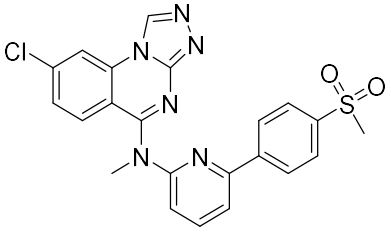
Tabla 2B: Compuestos

Ej.	Estructura Química
250	
251	
252	

Ej.	Estructura Química
253	
254	
255	

Ej.	Estructura Química
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	

Ej.	Estructura Química
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

Ej.	Estructura Química
270	
271	
272	
273	
274	

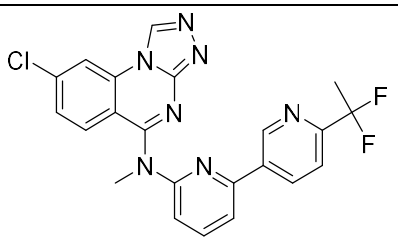
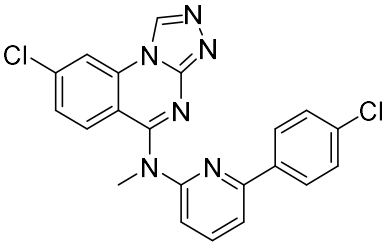
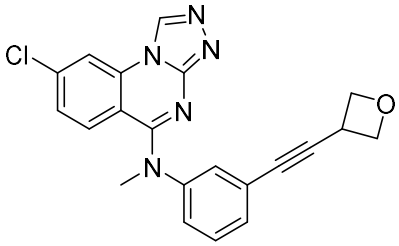
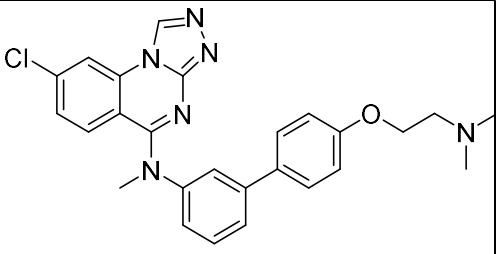
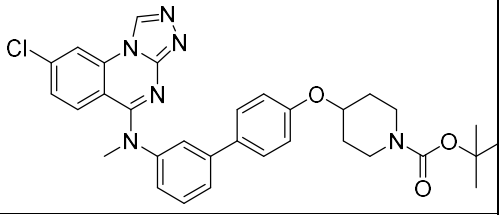
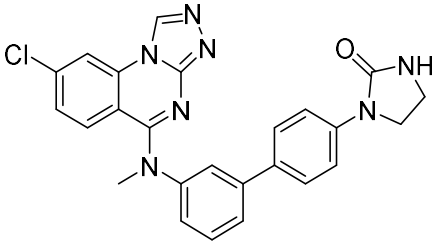
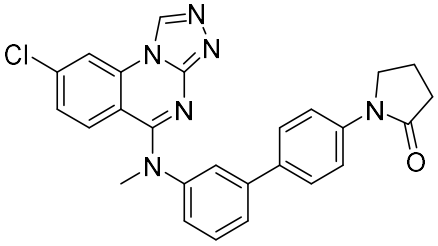
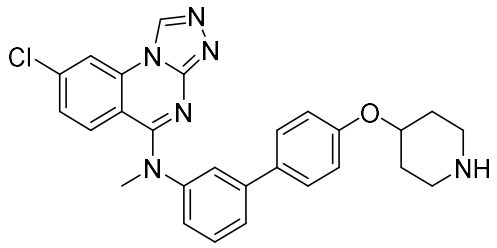
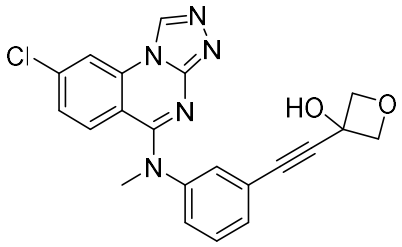
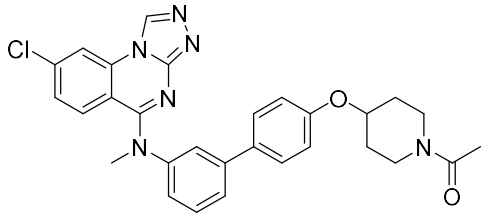
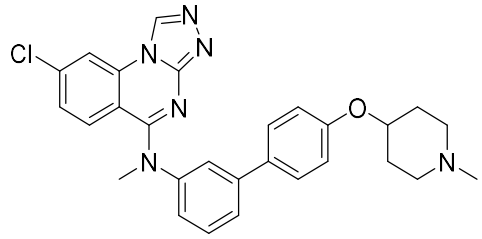
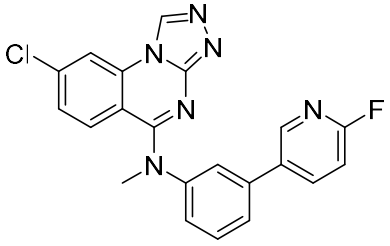
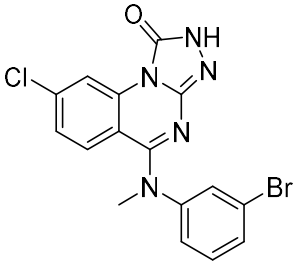
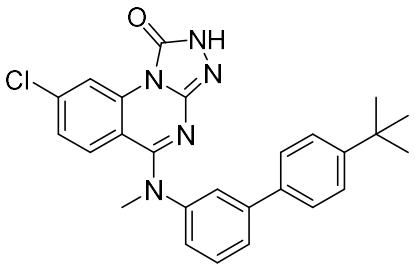
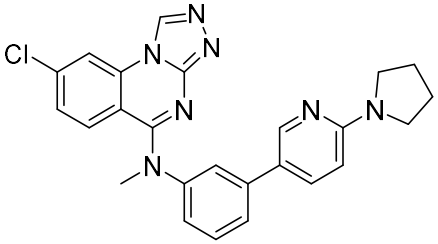
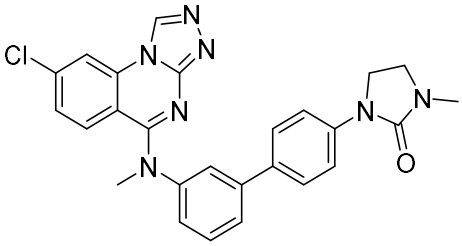
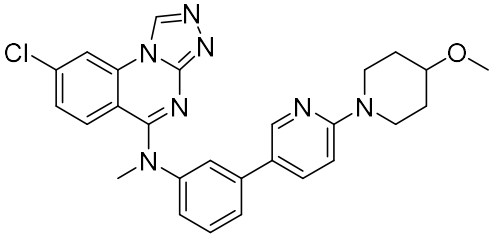
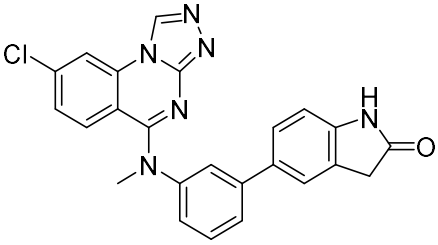
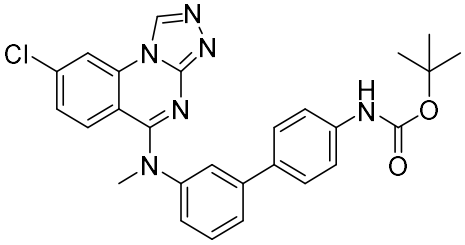
Ej.	Estructura Química
275	
276	
277	
278	
279	

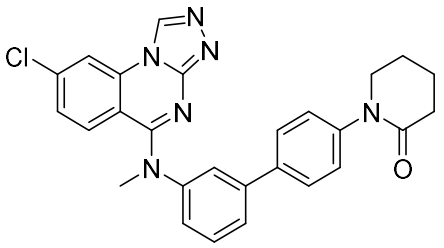
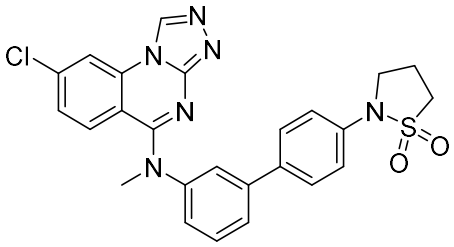
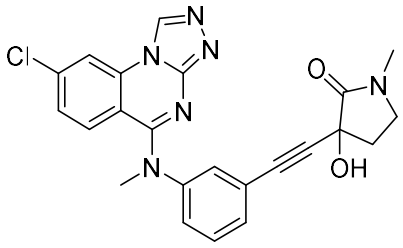
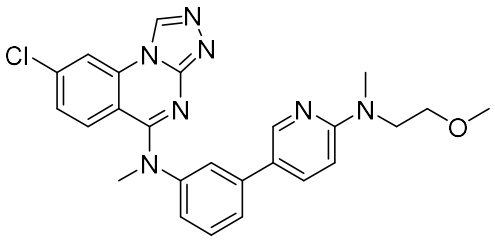
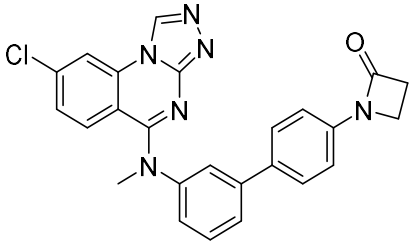
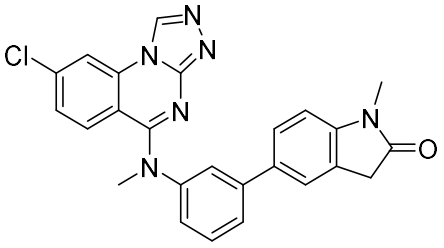
Tabla 2C: Compuestos

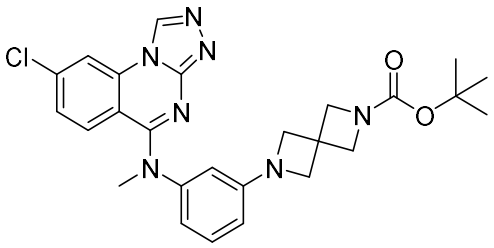
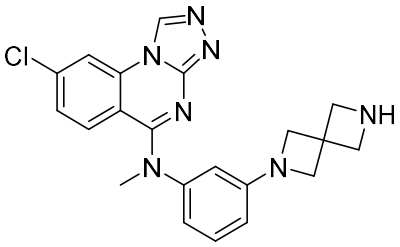
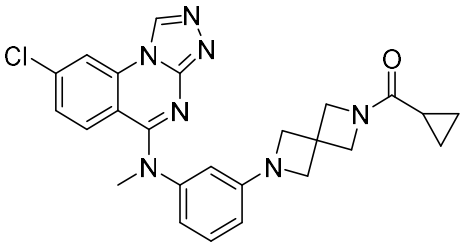
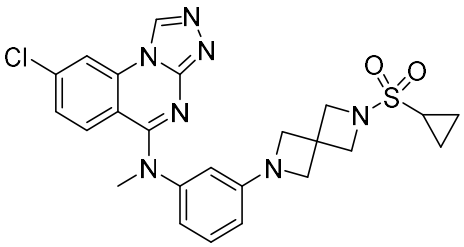
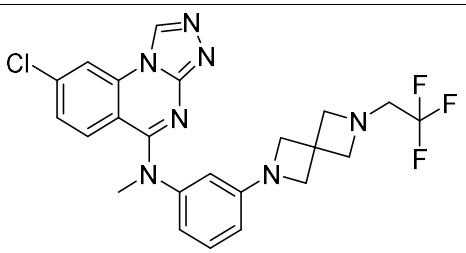
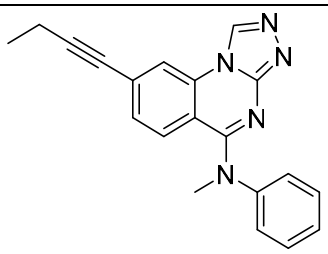
Ej.	Estructura Química
280	

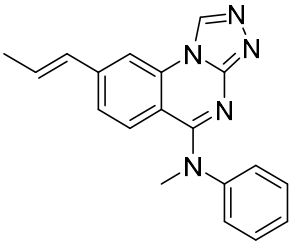
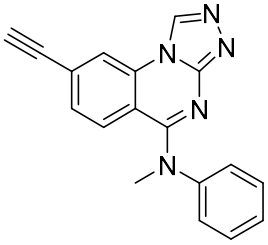
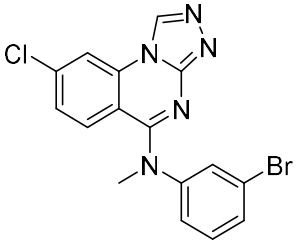
Ej.	Estructura Química
281	

Ej.	Estructura Química
282	
283	
284	
285	
286	
287	

Ej.	Estructura Química
288	
289	
290	
291	
292	
293	

Ej.	Estructura Química
294	
295	
296	
297	
298	
299	

Ej.	Estructura Química
300	
301	
302	
303	
304	
305	

Ej.	Estructura Química
306	
307	
308	

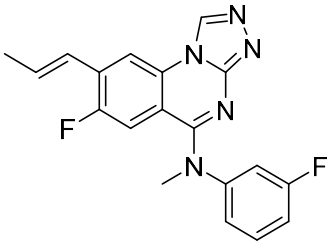
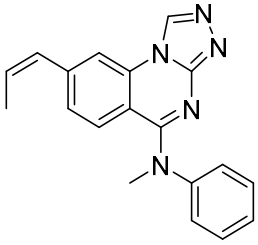
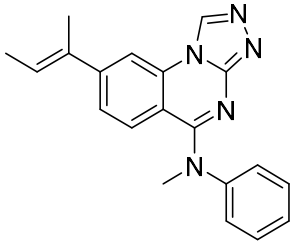
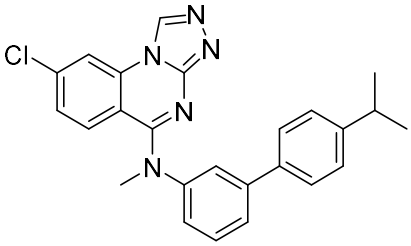
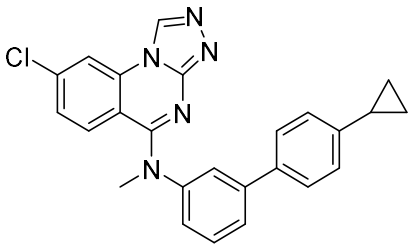
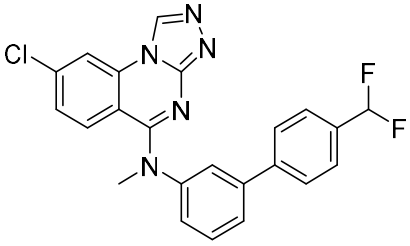
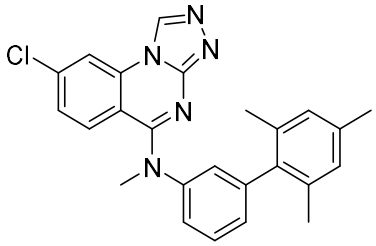
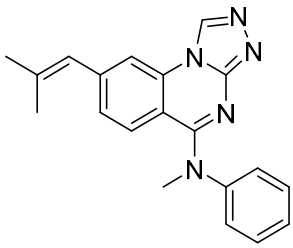
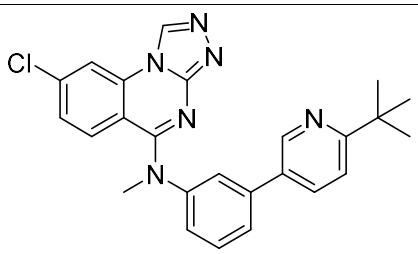
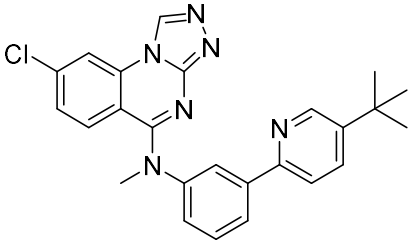
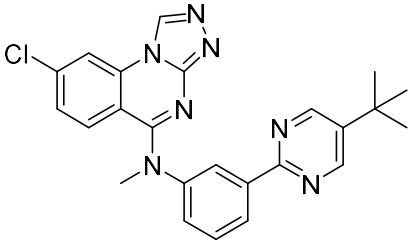
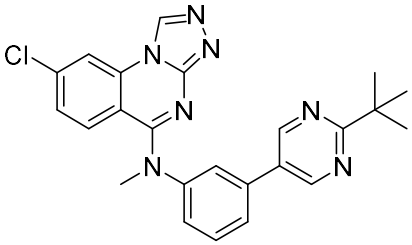
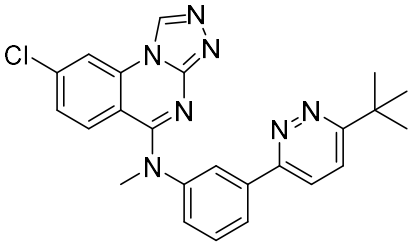
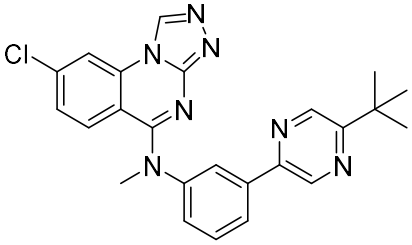
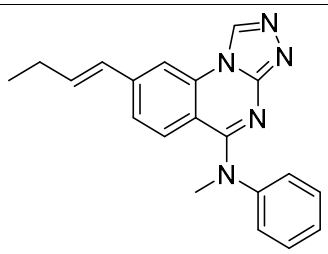
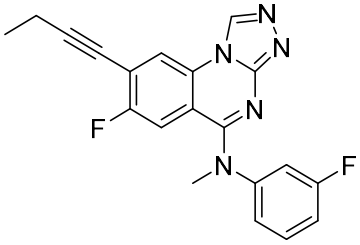
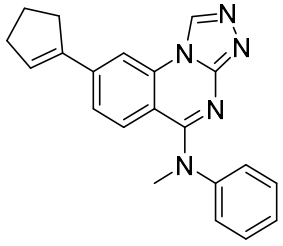
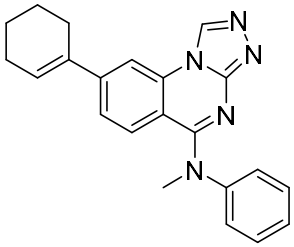
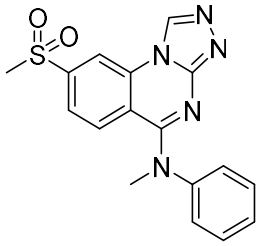
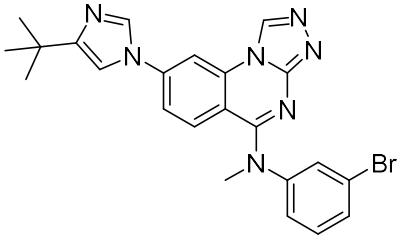
Ej.	Estructura Química
309	
310	

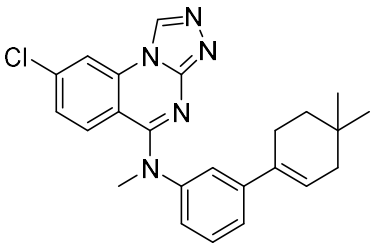
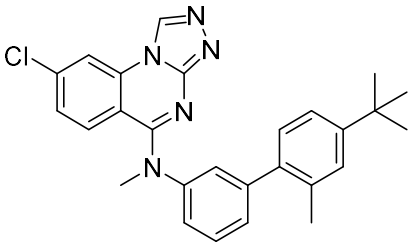
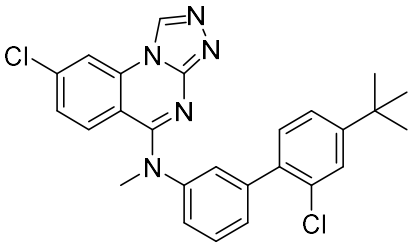
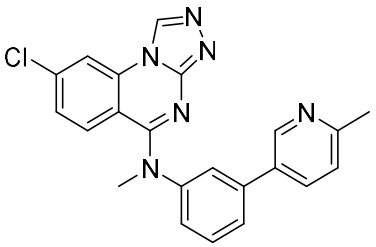
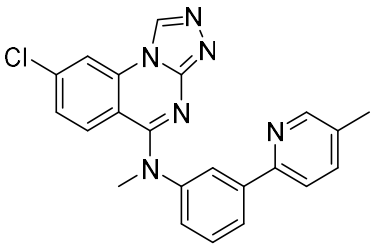
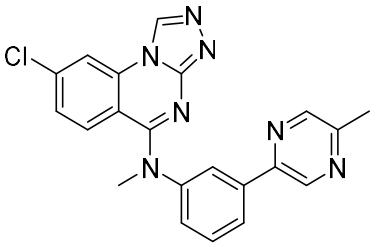
Tabla 2D: Compuestos

Ej.	Estructura Química
311	
312	
313	

Ej.	Estructura Química
314	
315	
316	

Ej.	Estructura Química
317	
318	
319	
320	
321	
322	

Ej.	Estructura Química
323	
324	
325	
326	
327	
328	

Ej.	Estructura Química
329	
330	
331	
332	
333	
334	

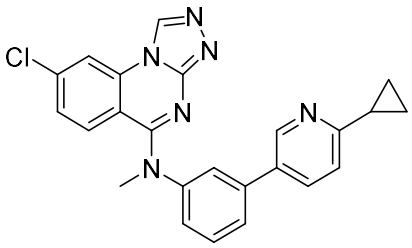
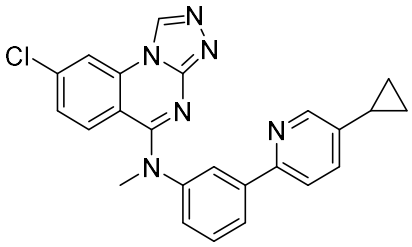
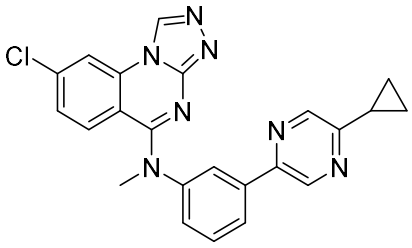
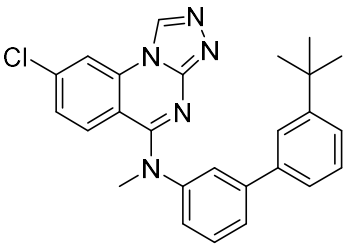
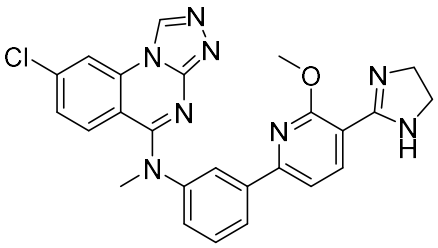
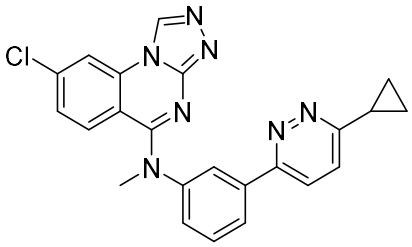
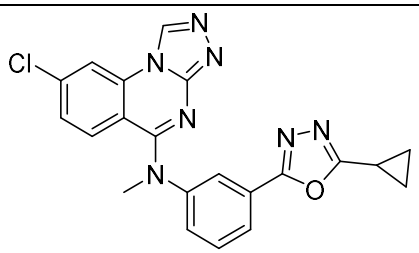
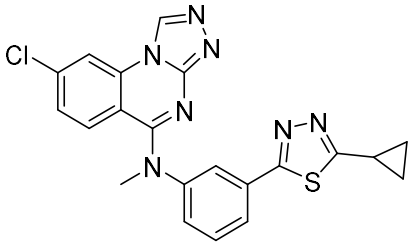
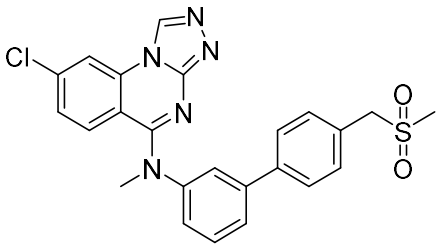
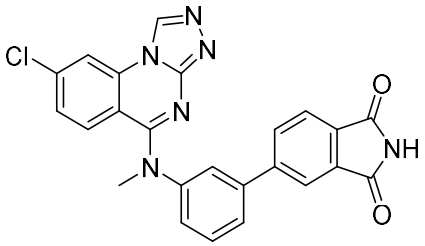
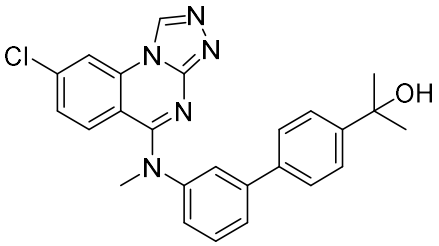
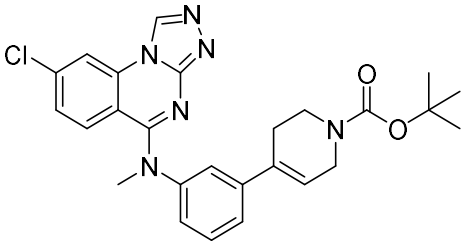
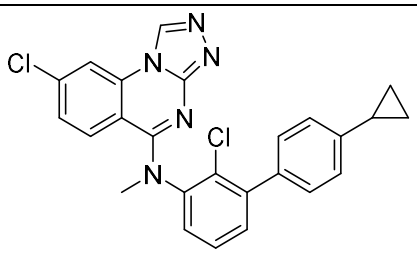
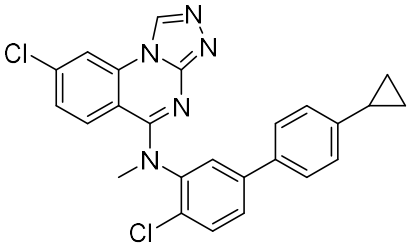
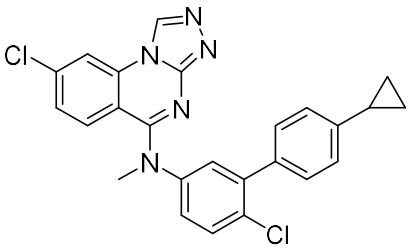
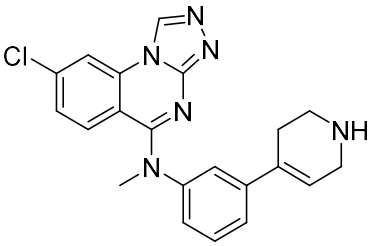
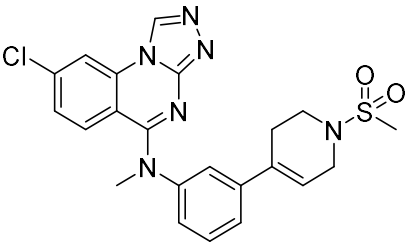
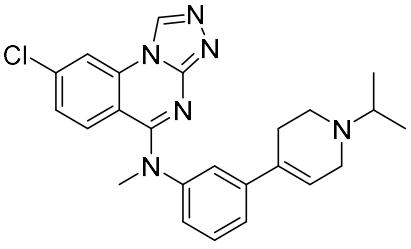
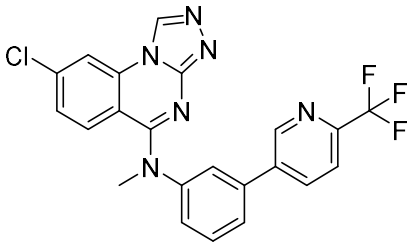
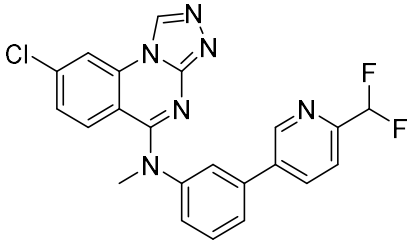
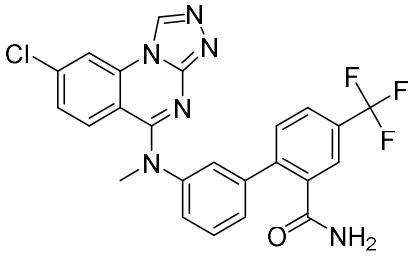
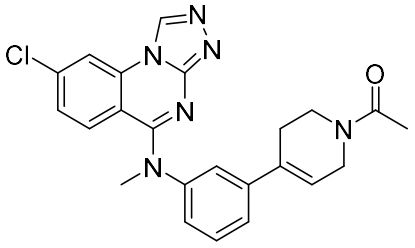
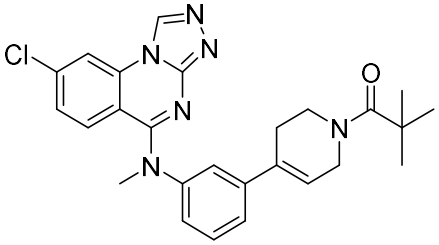
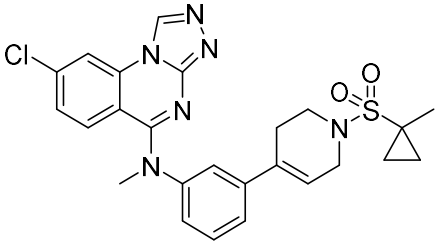
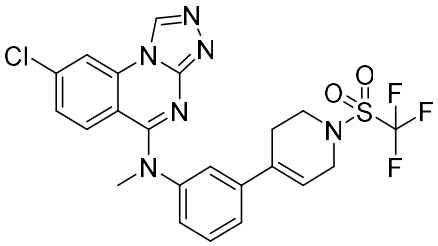
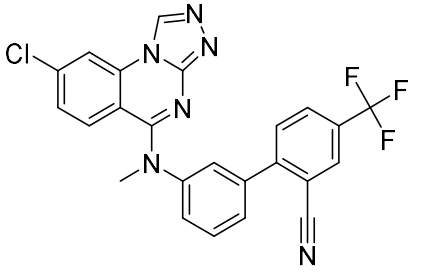
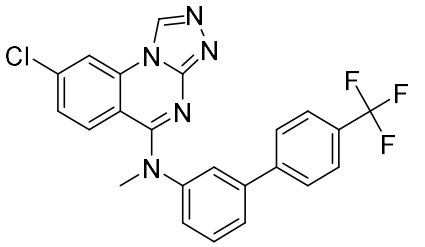
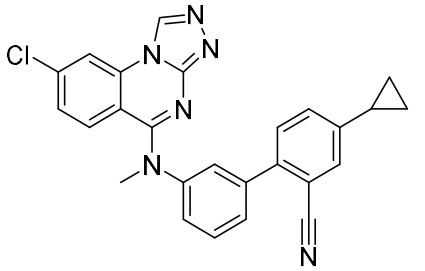
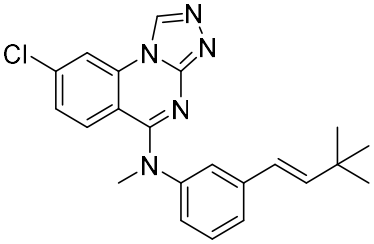
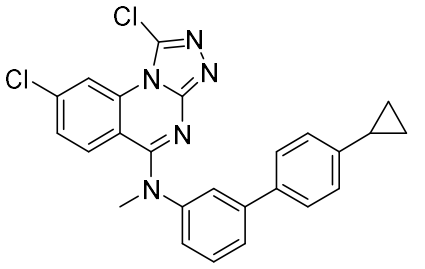
Ej.	Estructura Química
335	
336	
337	
338	
339	
340	

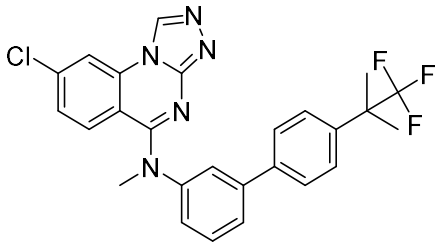
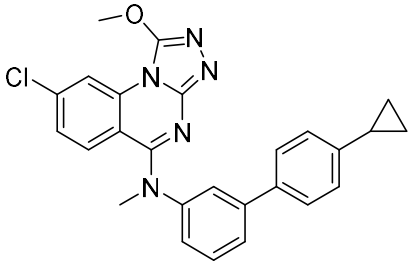
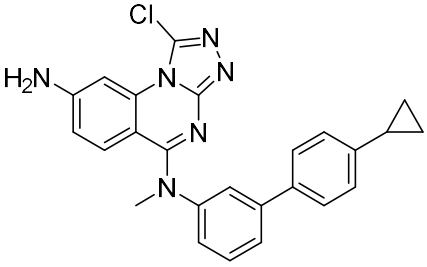
Tabla 2E: Compuestos

Ej.	Estructura Química
341	
342	
343	
344	
345	
346	

Ej.	Estructura Química
347	
348	
349	
350	
351	
352	

Ej.	Estructura Química
353	
354	
355	
356	
357	
358	

Ej.	Estructura Química
359	
360	
361	
362	
363	
364	

Ej.	Estructura Química
365	
366	
367	

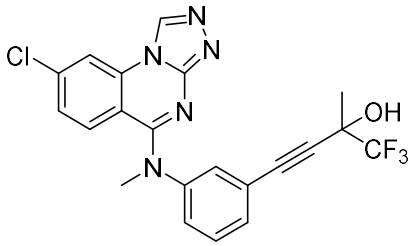
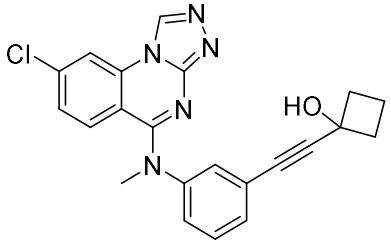
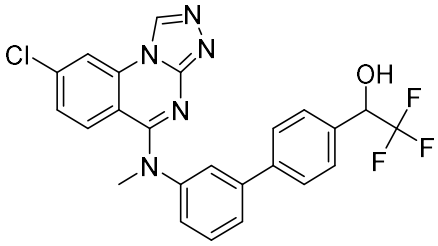
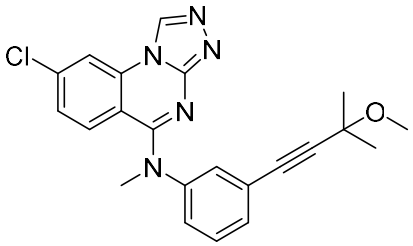
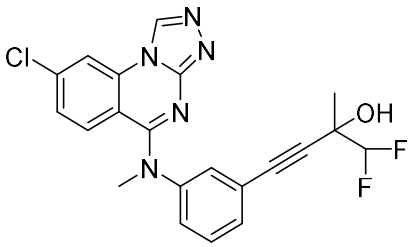
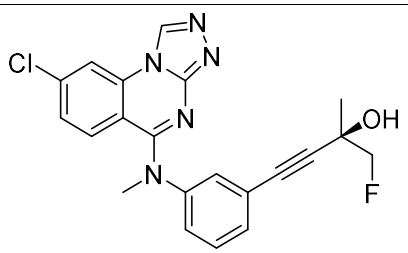
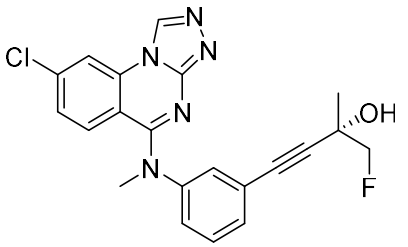
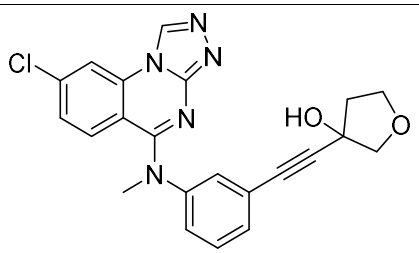
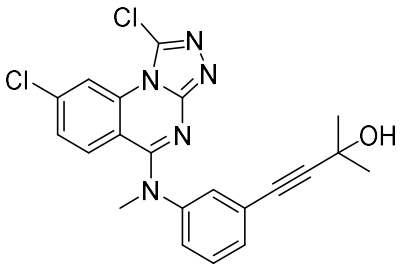
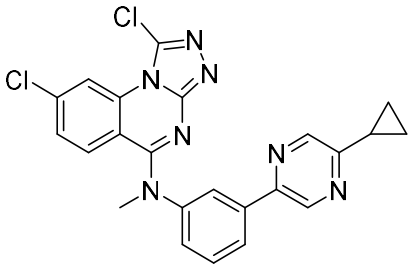
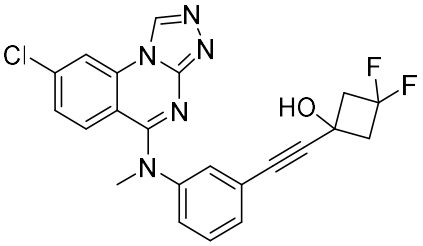
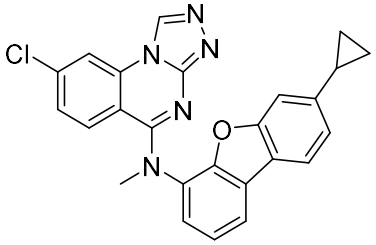
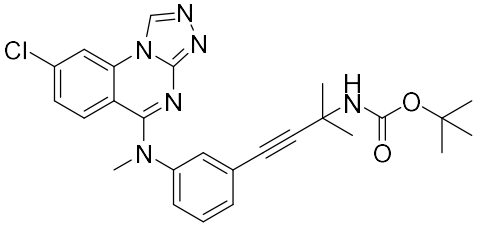
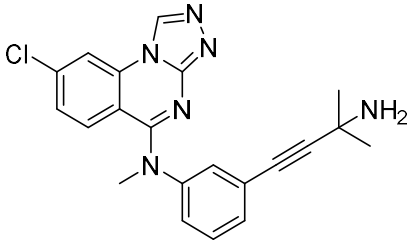
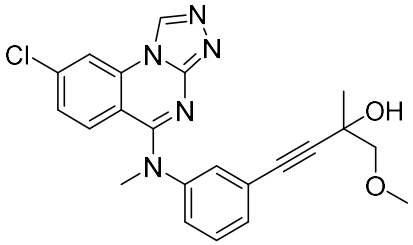
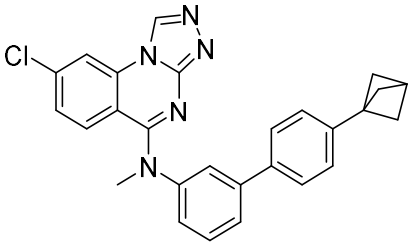
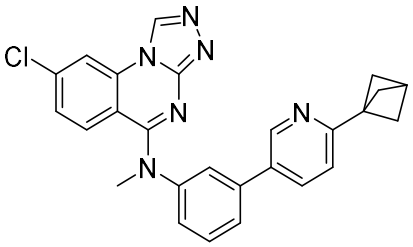
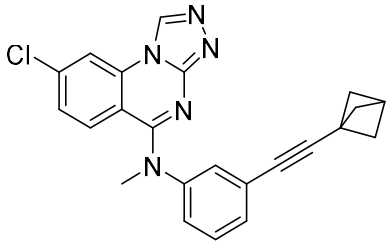
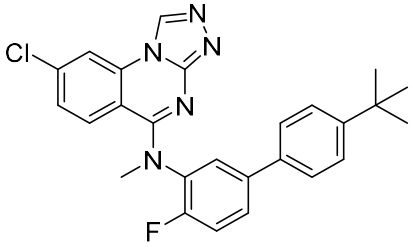
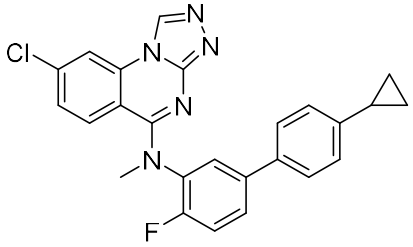
Ej.	Estructura Química
368	
369	
370	
371	

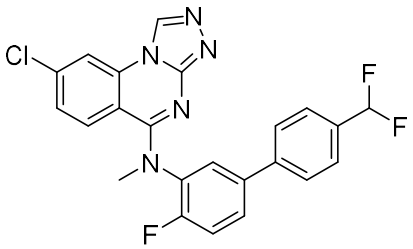
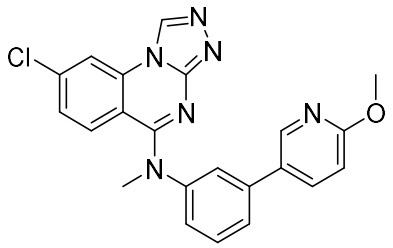
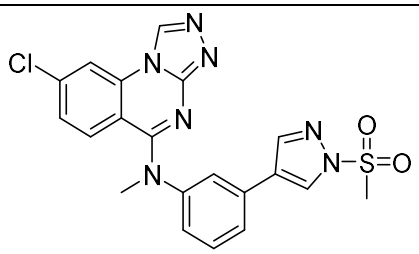
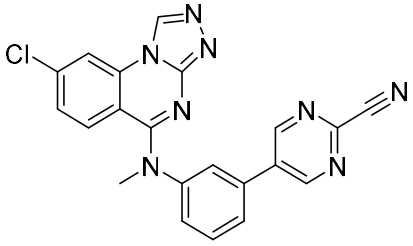
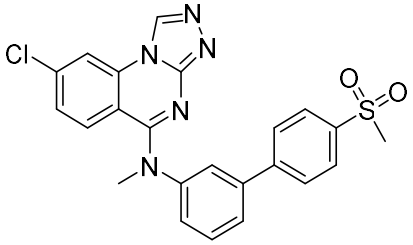
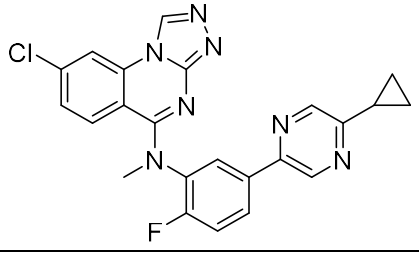
Tabla 2F: Compuestos

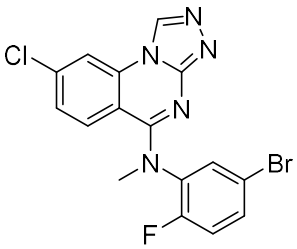
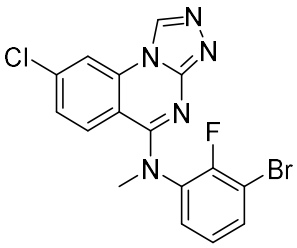
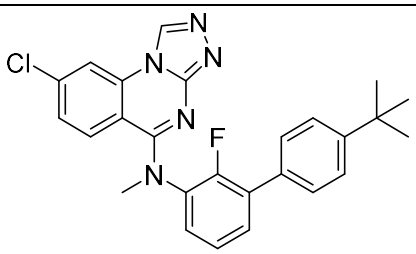
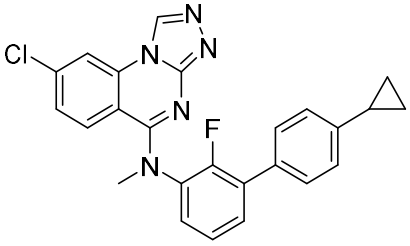
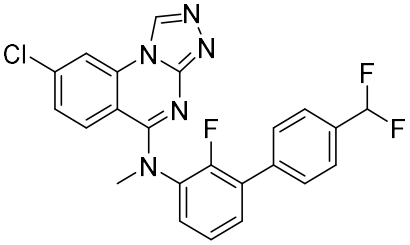
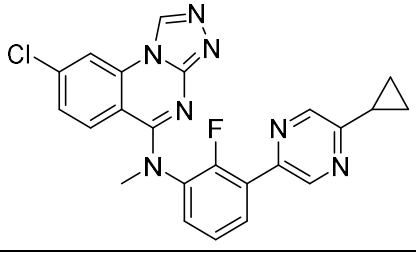
Ej.	Estructura Química
372	
373	

Ej.	Estructura Química
374	
375	

Ej.	Estructura Química
376	
377	
378	
379	
380	
381	

Ej.	Estructura Química
382	
383	
384	
385	
386	
387	

Ej.	Estructura Química
388	
389	
390	
391	
392	
393	

Ej.	Estructura Química
394	
395	
396	
397	
398	
399	

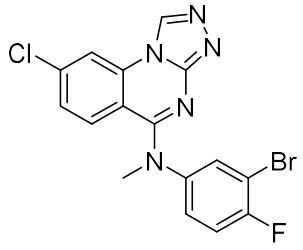
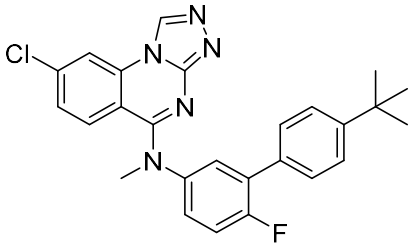
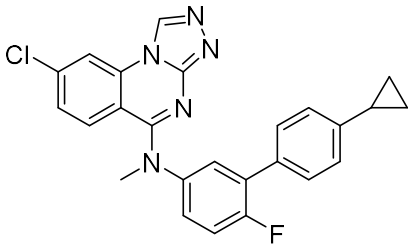
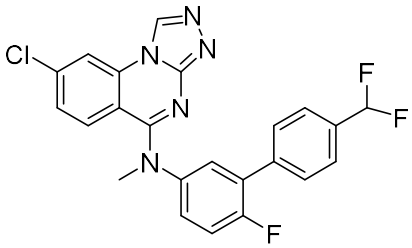
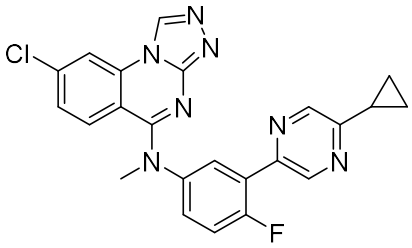
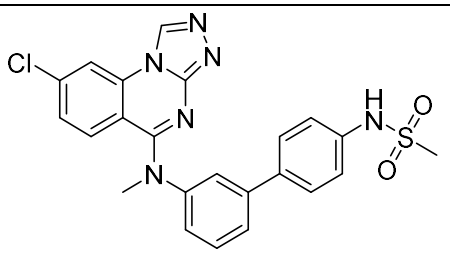
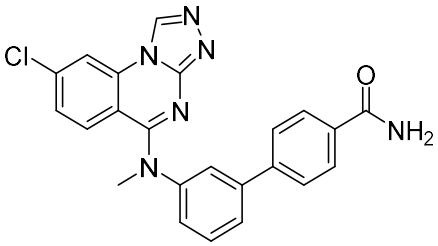
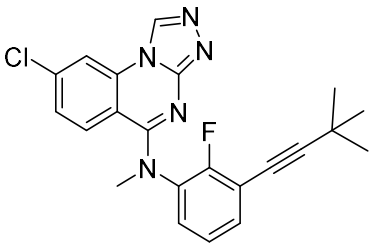
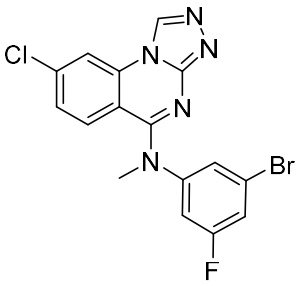
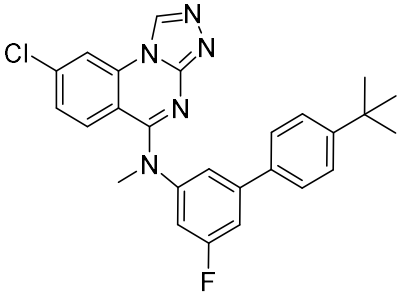
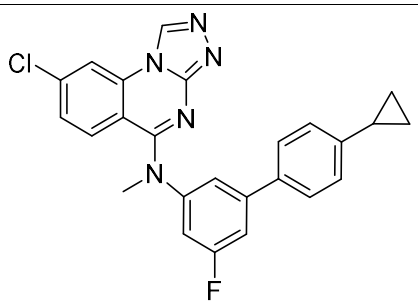
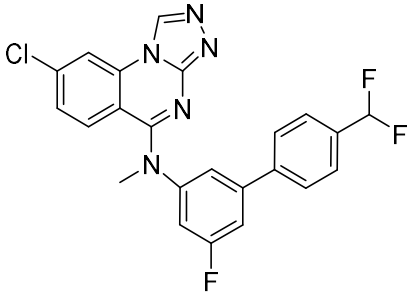
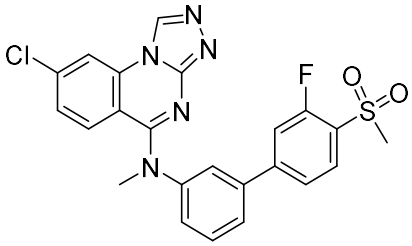
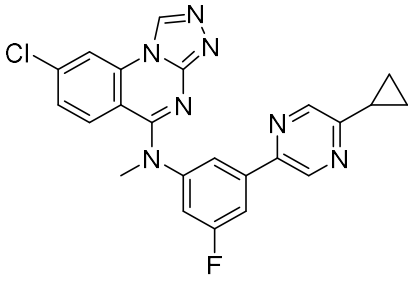
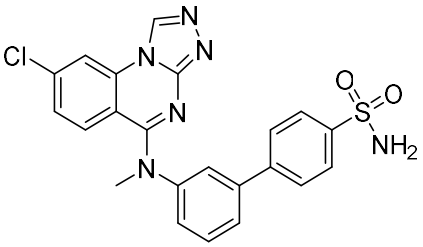
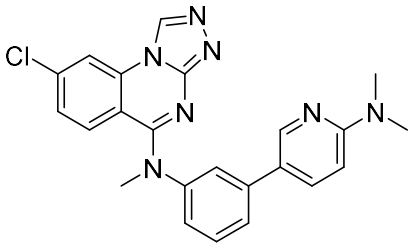
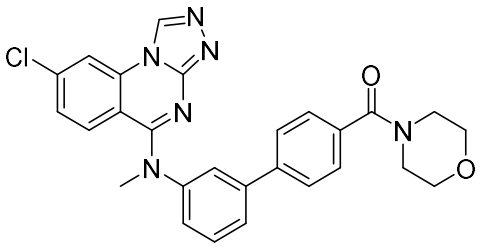
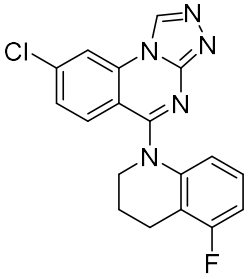
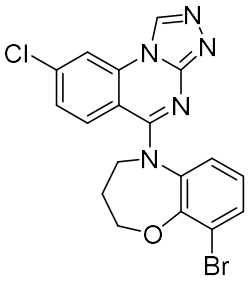
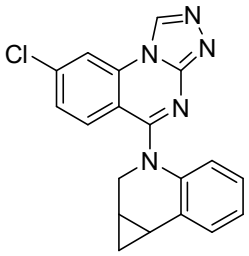
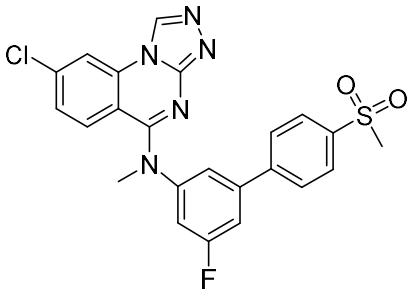
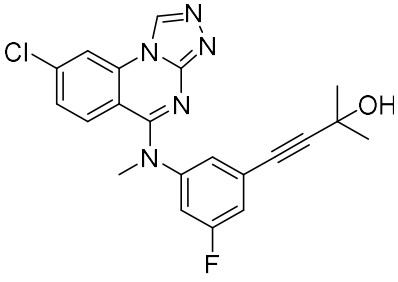
Ej.	Estructura Química
400	

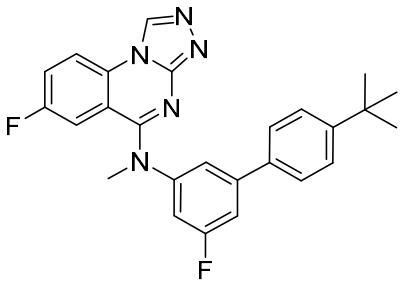
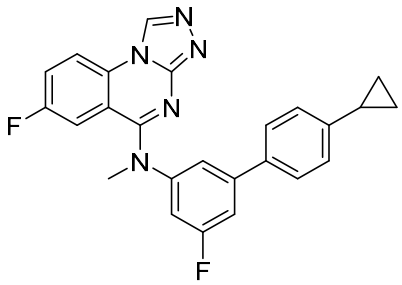
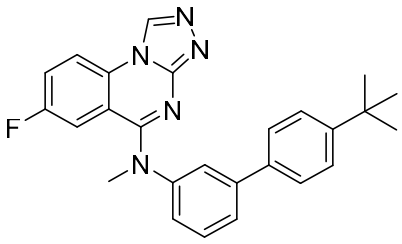
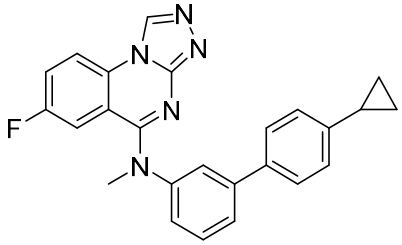
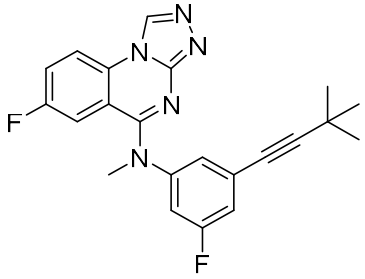
Tabla 2g: Compuestos

Ej.	Estructura Química
401	
402	
403	
404	
405	

Ej.	Estructura Química
406	
407	
408	
409	

Ej.	Estructura Química
410	
411	
412	
413	
414	
415	

Ej.	Estructura Química
416	
417	
418	
419	
420	
421	

Ej.	Estructura Química
422	
423	
424	
425	
426	

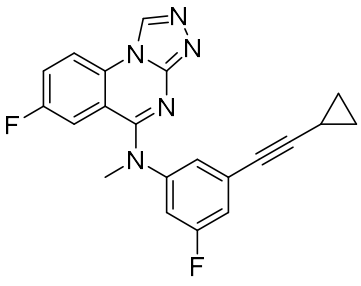
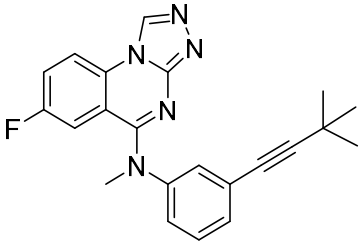
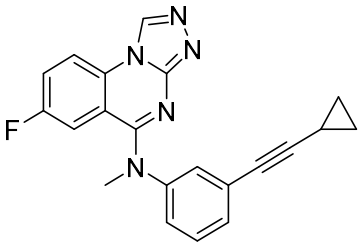
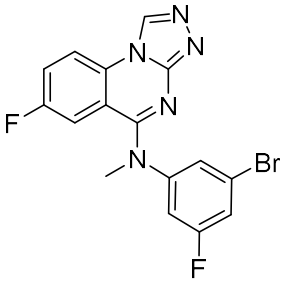
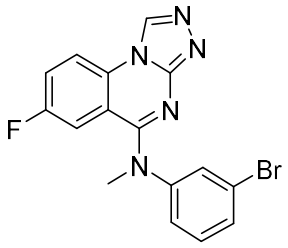
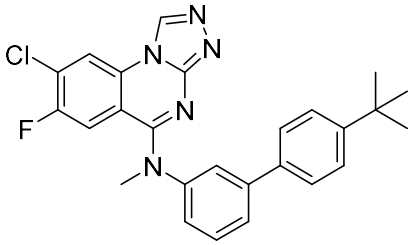
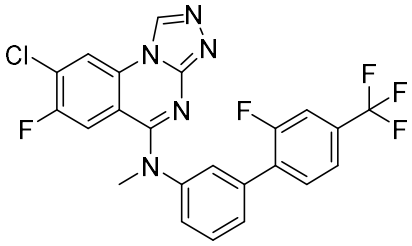
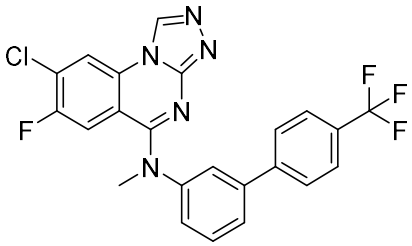
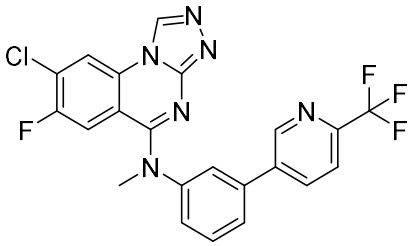
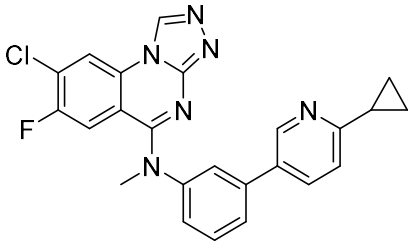
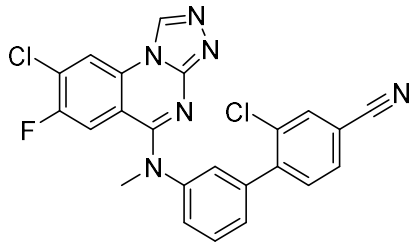
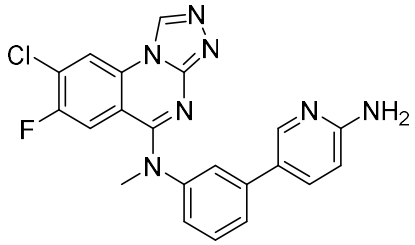
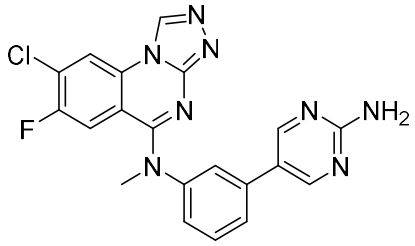
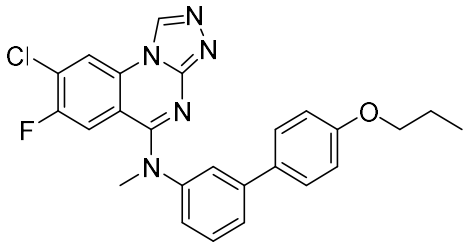
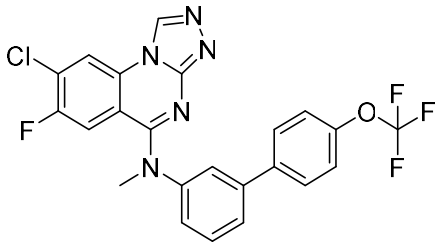
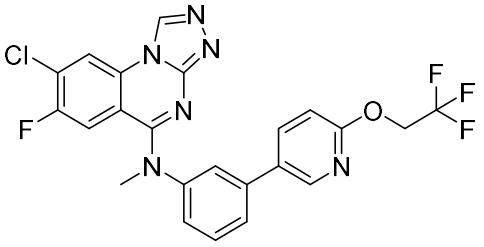
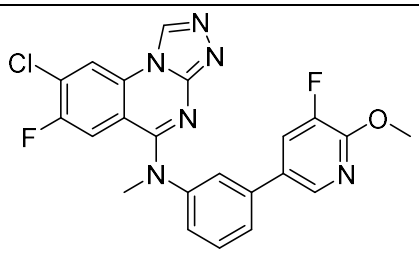
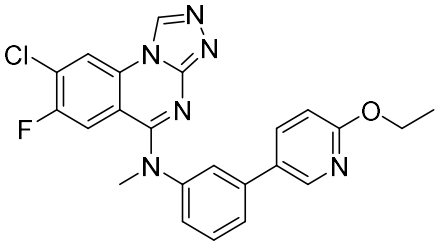
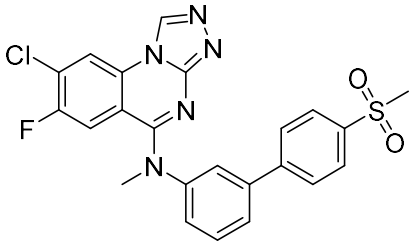
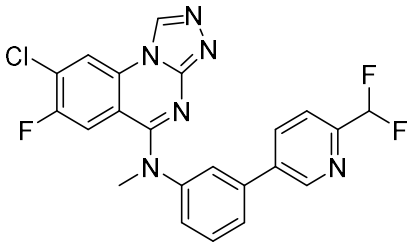
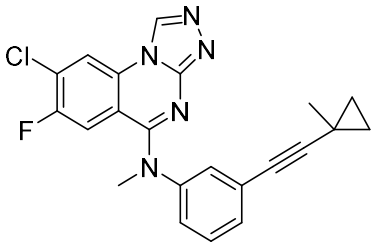
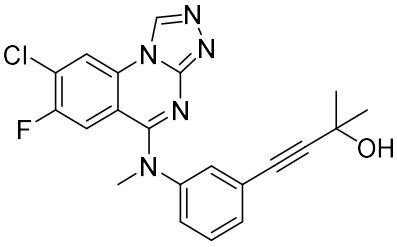
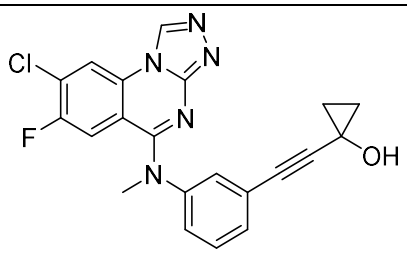
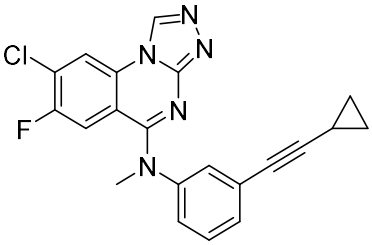
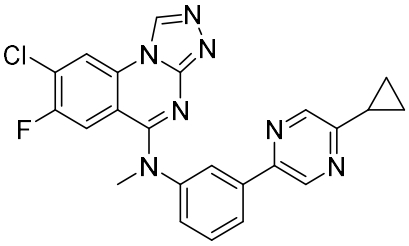
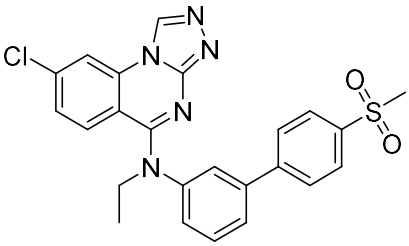
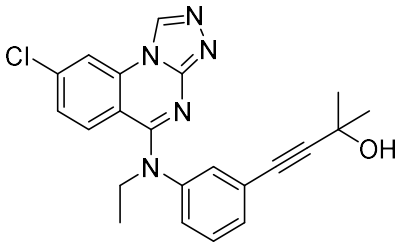
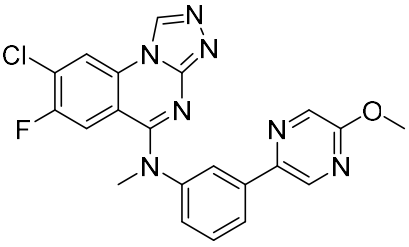
Ej.	Estructura Química
427	
428	
429	
430	

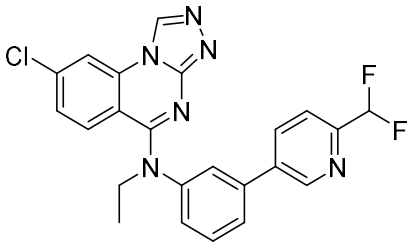
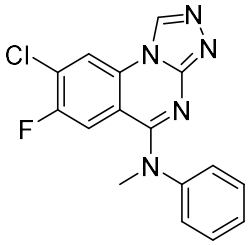
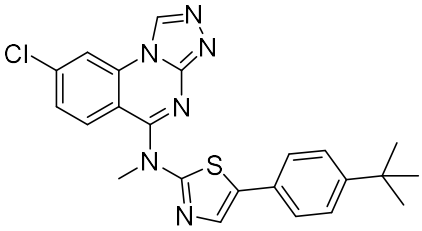
Tabla 2H: Compuestos

Ej.	Estructura Química
431	
432	
433	
434	
435	
436	

Ej.	Estructura Química
437	
438	
439	
440	
441	
442	

Ej.	Estructura Química
443	
444	
445	
446	
447	
448	

Ej.	Estructura Química
449	
450	
451	
452	
453	
454	

Ej.	Estructura Química
455	
456	
457	

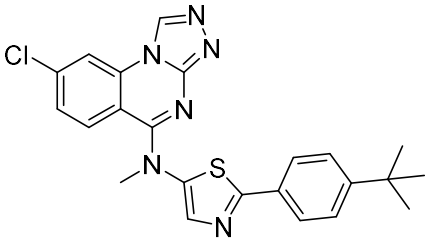
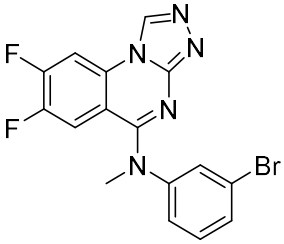
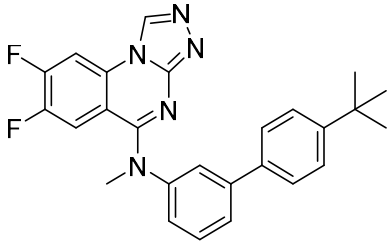
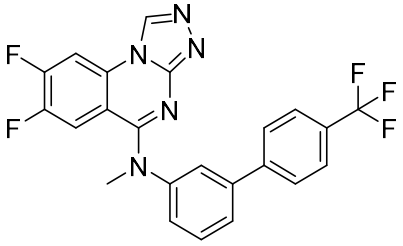
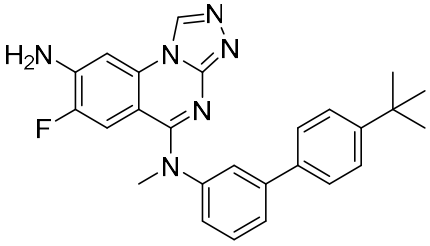
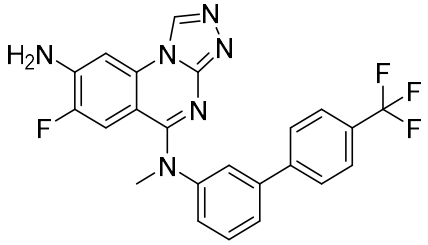
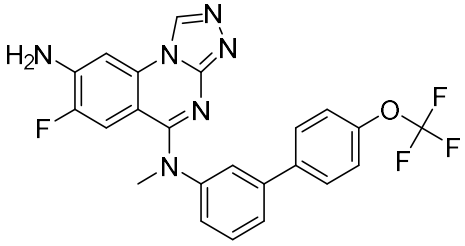
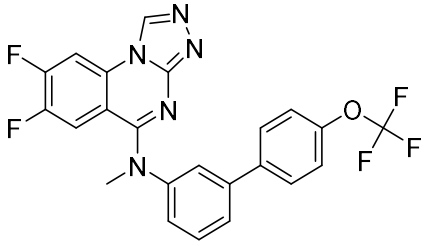
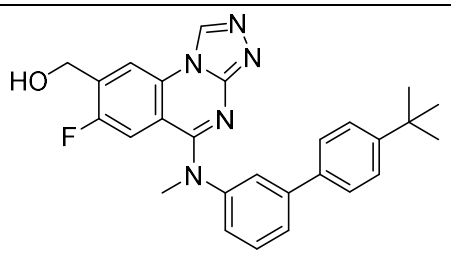
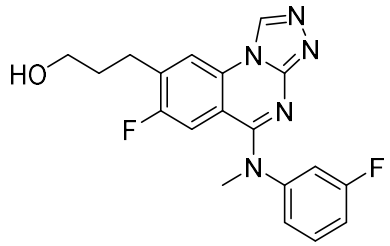
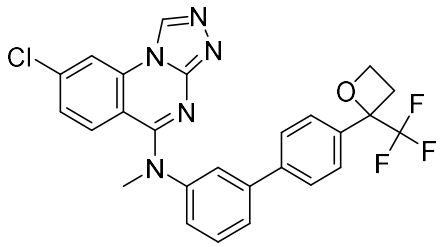
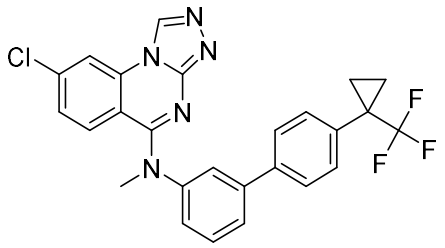
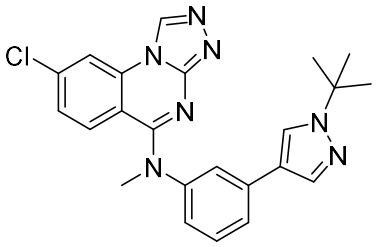
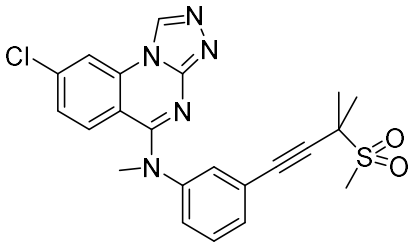
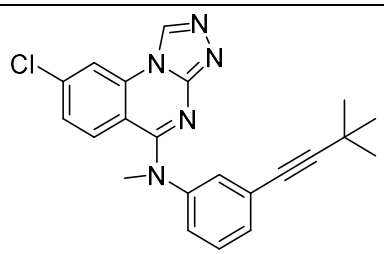
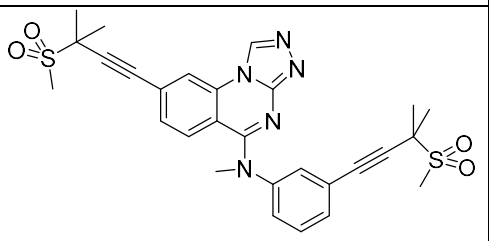
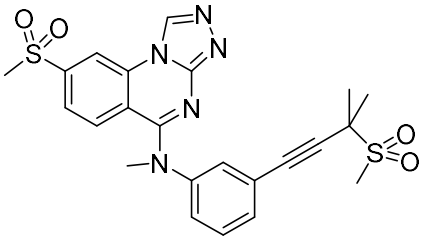
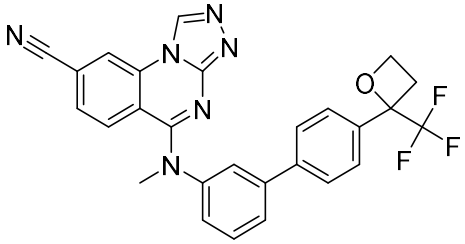
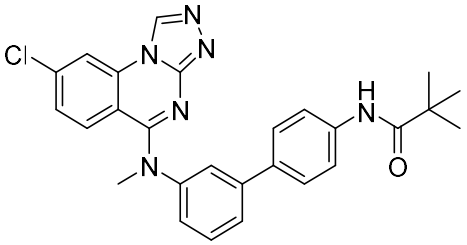
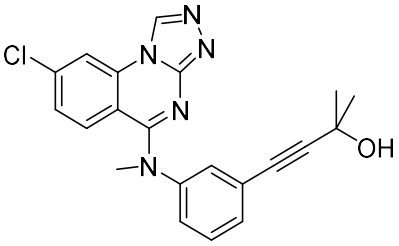
Ej.	Estructura Química
458	
459	

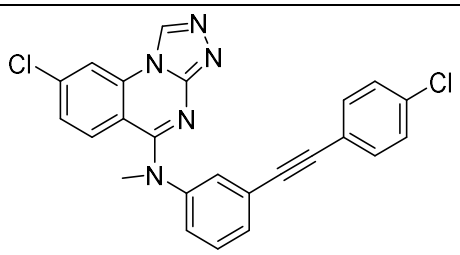
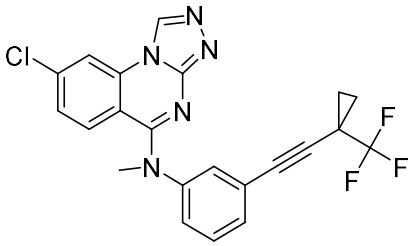
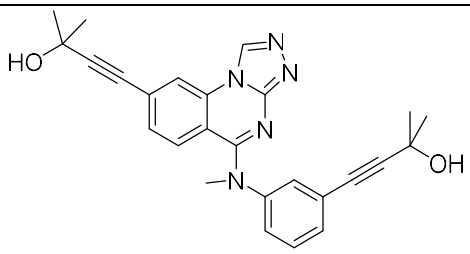
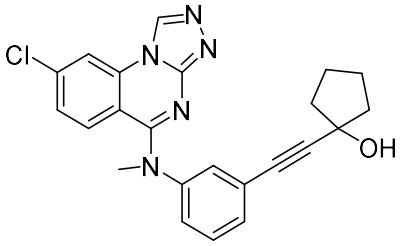
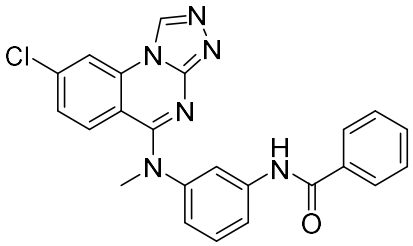
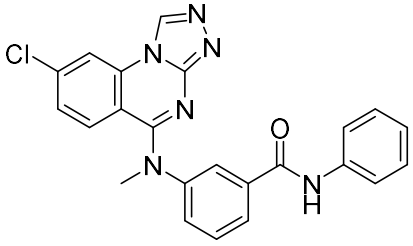
Tabla 2I: Compuestos

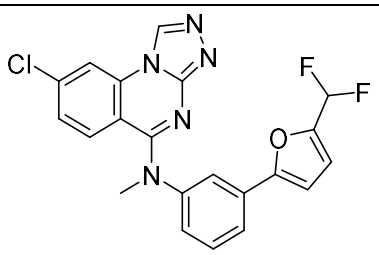
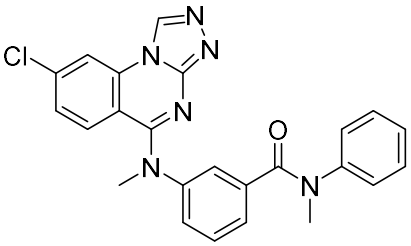
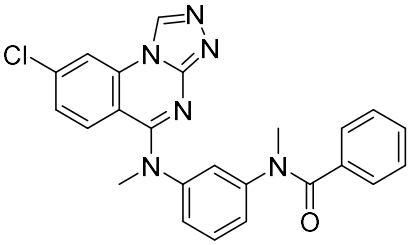
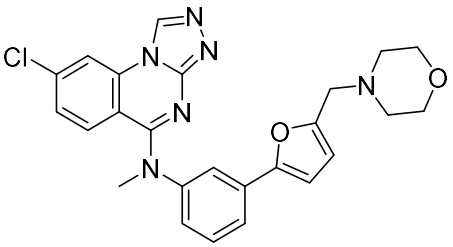
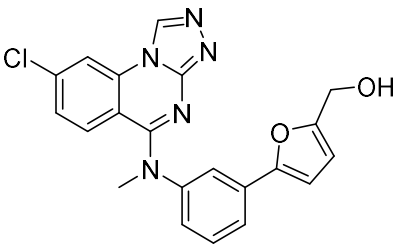
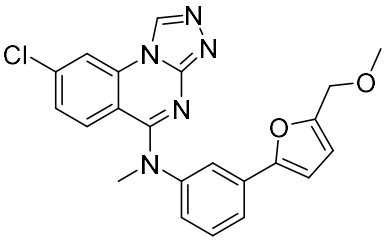
Ej.	Estructura Química
460	
461	
462	

Ej.	Estructura Química
463	
464	
465	

Ej.	Estructura Química
466	
467	
468	
469	
470	
471	

Ej.	Estructura Química
472	
473	
474	
475	
476	
477	

Ej.	Estructura Química
478	
479	
480	
481	
482	
483	

Ej.	Estructura Química
484	
485	
486	
487	
488	
489	

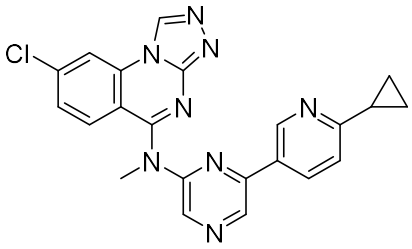
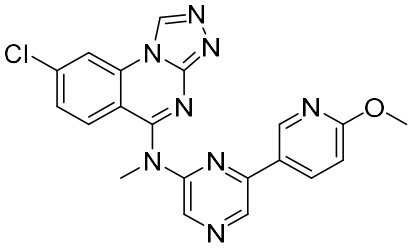
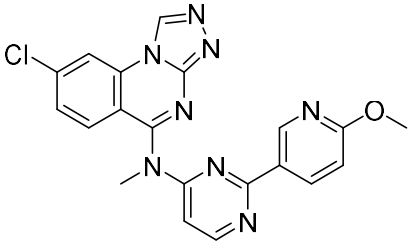
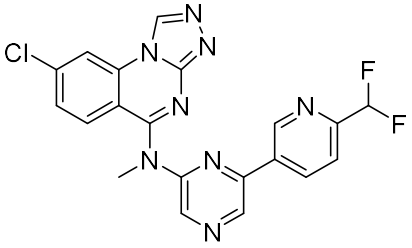
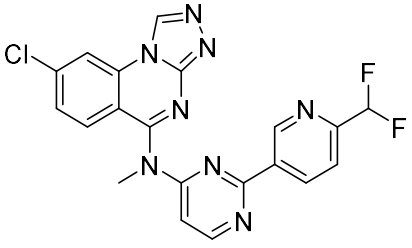
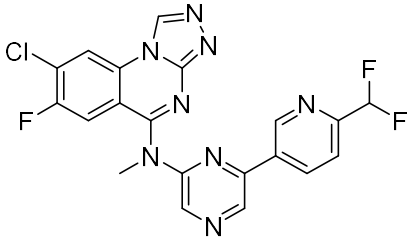
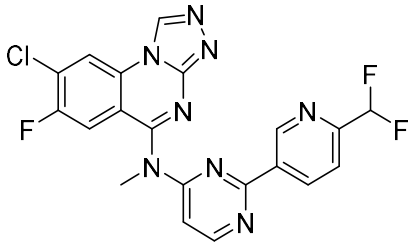
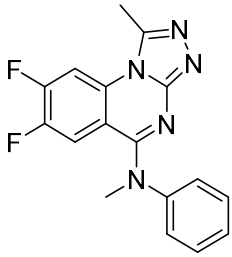
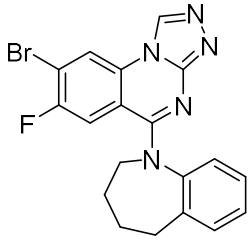
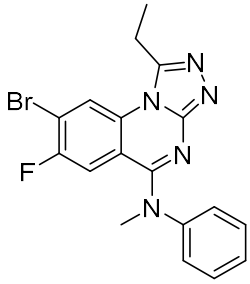
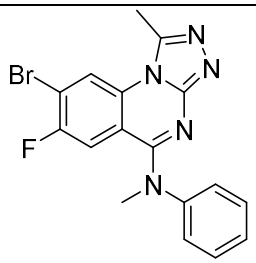
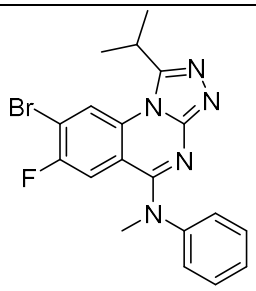
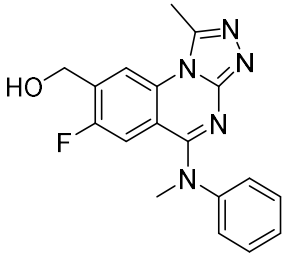
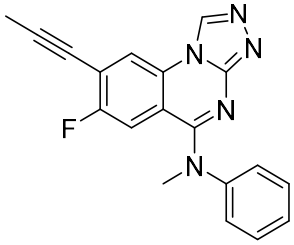
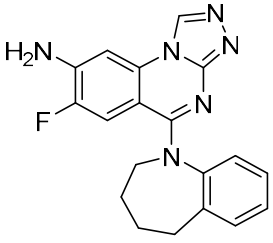
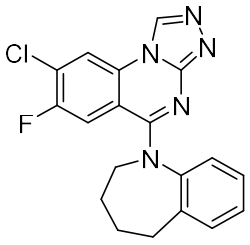
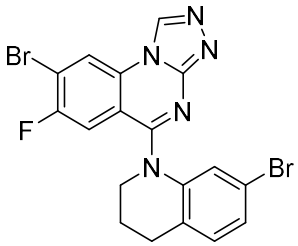
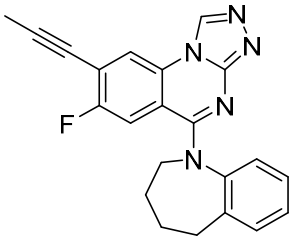
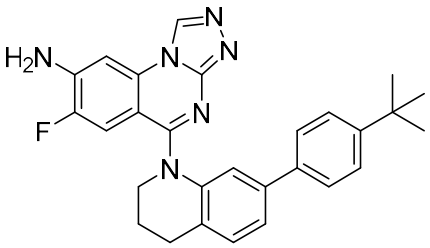
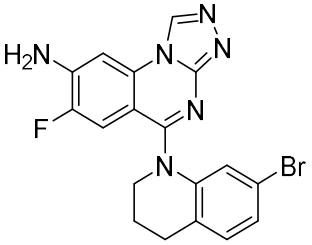
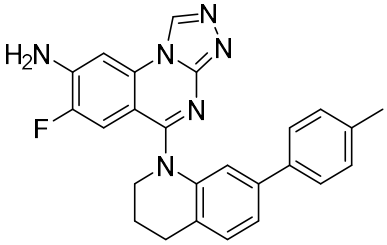
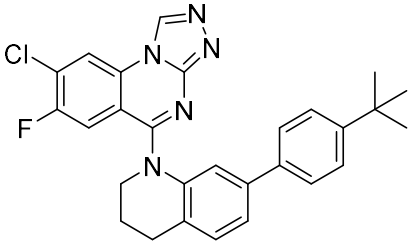
Ej.	Estructura Química
490	

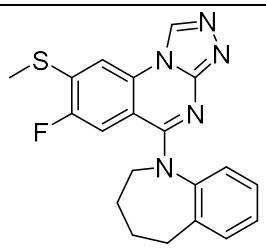
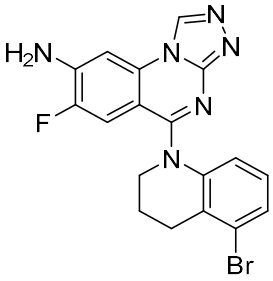
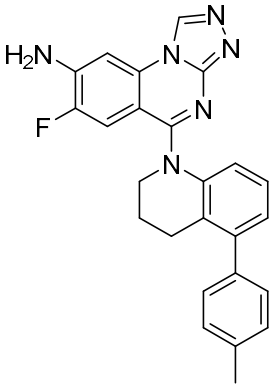
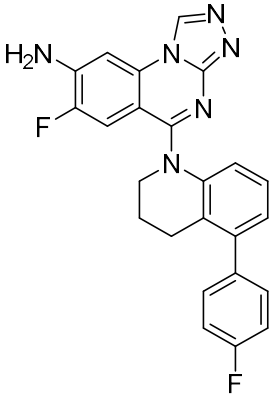
Tabla 2J: Compuestos

Ej.	Estructura Química
491	
492	
493	
494	
495	

Ej.	Estructura Química
496	
497	
498	
499	

Ej.	Estructura Química
500	
501	
502	
503	
504	
505	

Ej.	Estructura Química
506	
507	
508	
509	
510	
511	

Ej.	Estructura Química
512	
513	
514	
515	

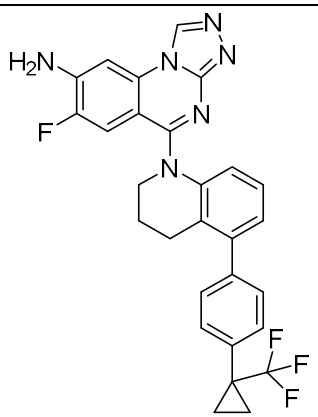
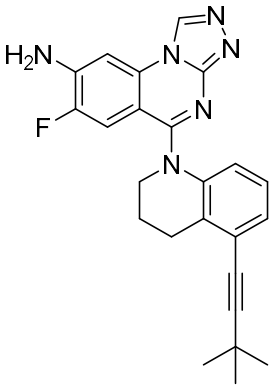
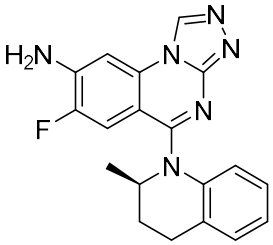
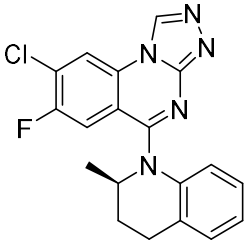
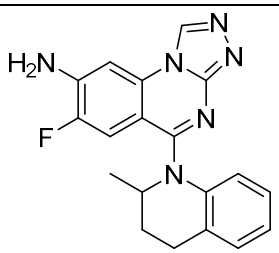
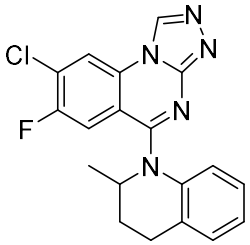
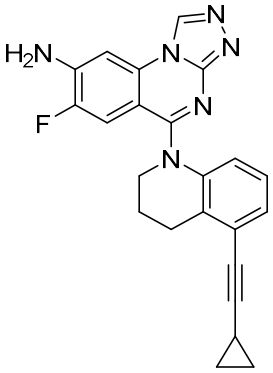
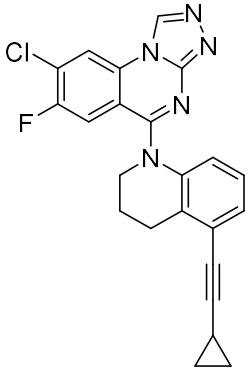
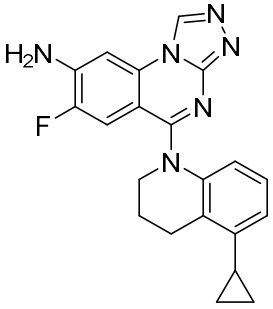
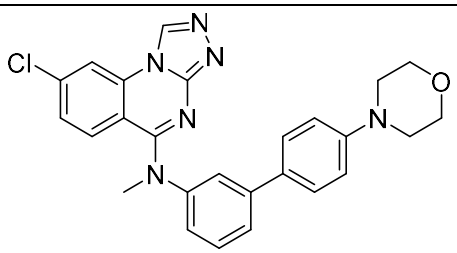
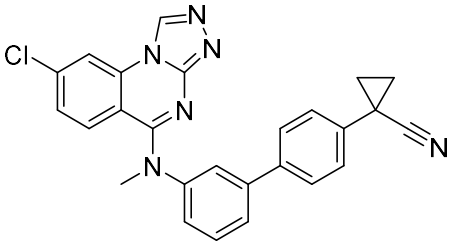
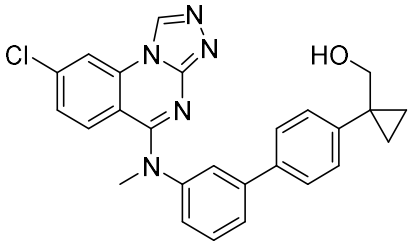
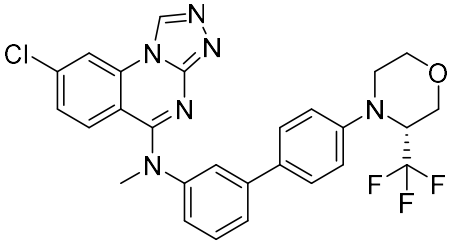
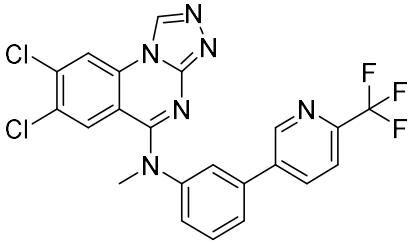
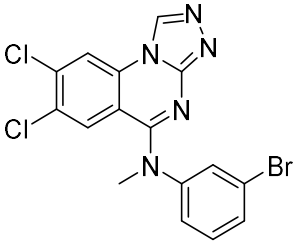
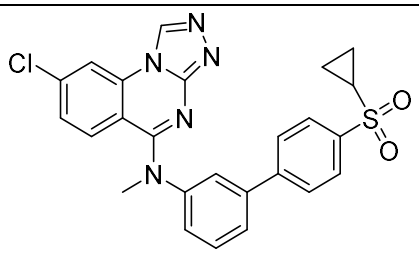
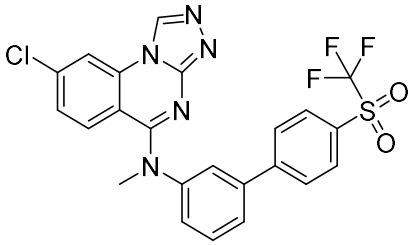
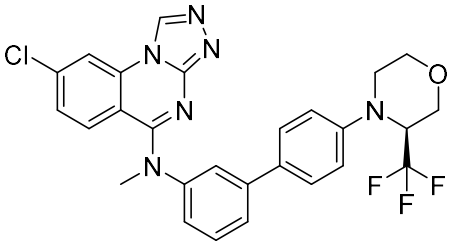
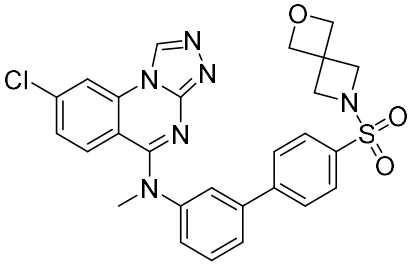
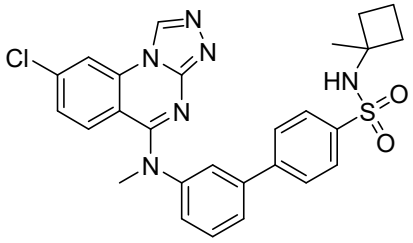
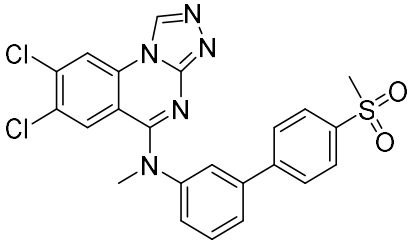
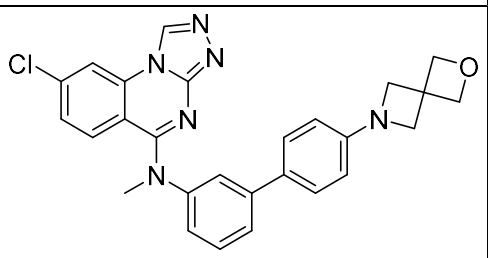
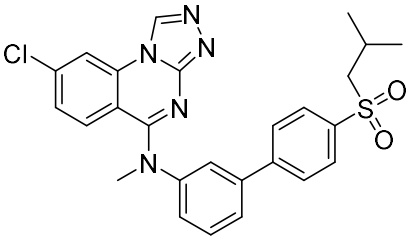
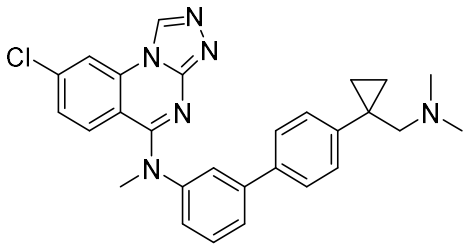
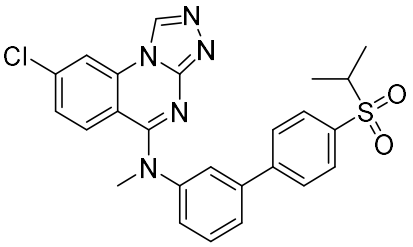
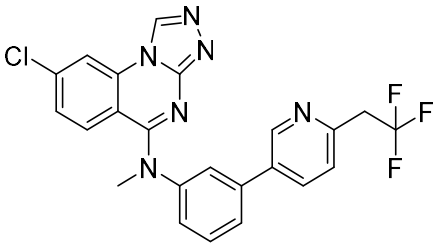
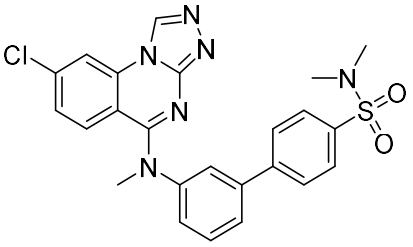
Ej.	Estructura Química
516	
517	
518	
519	

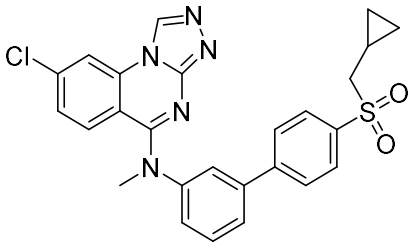
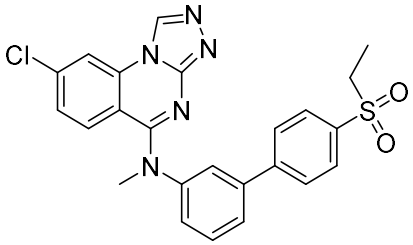
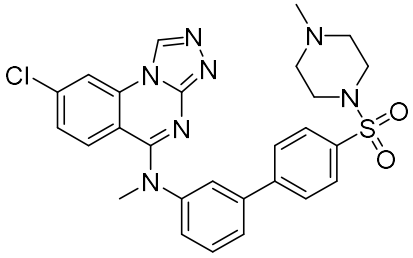
Tabla 2K: Compuestos

Ej.	Estructura Química
520	
521	
522	
523	
524	

Ej.	Estructura Química
525	
526	
527	
528	
529	
530	

Ej.	Estructura Química
531	
532	
533	
534	
535	
536	

Ej.	Estructura Química
537	
538	
539	
540	
541	
542	

Ej.	Estructura Química
543	
544	
545	

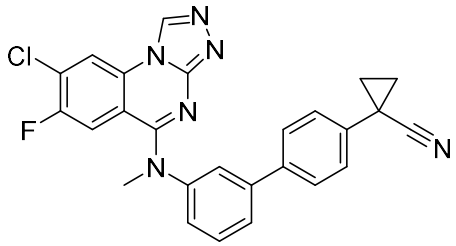
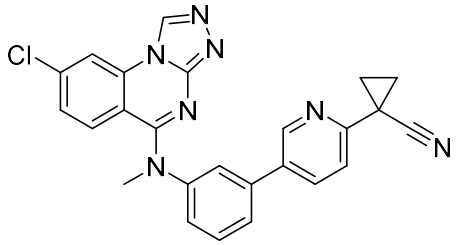
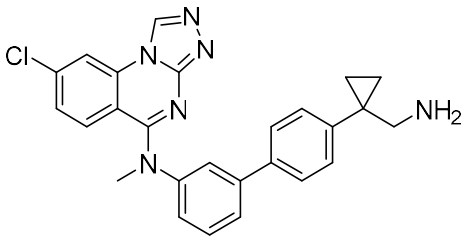
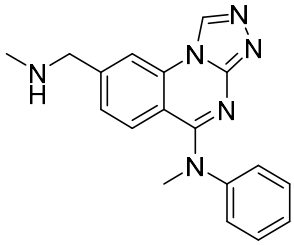
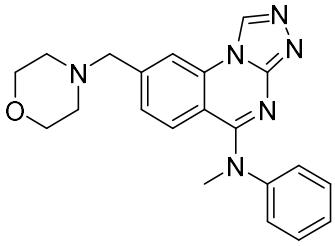
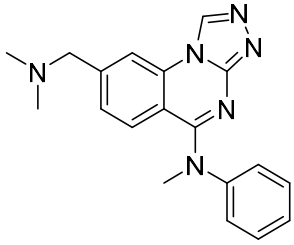
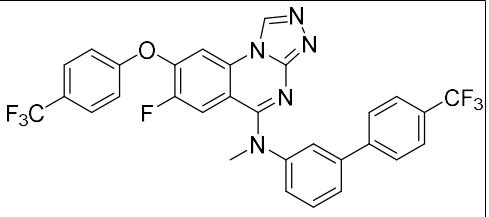
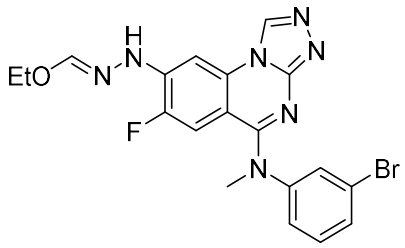
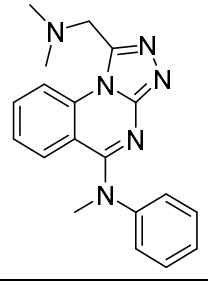
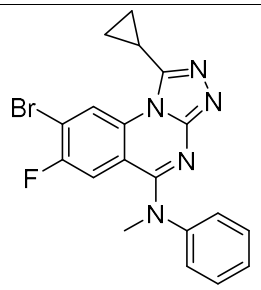
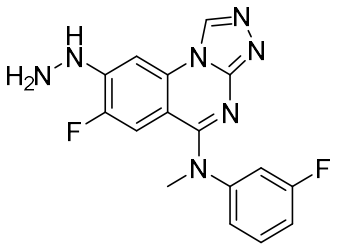
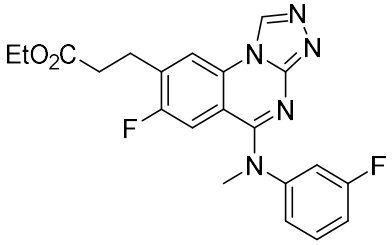
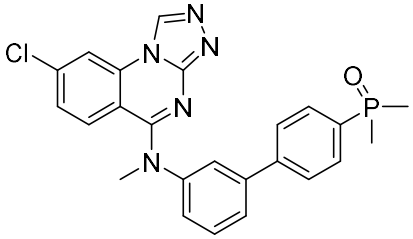
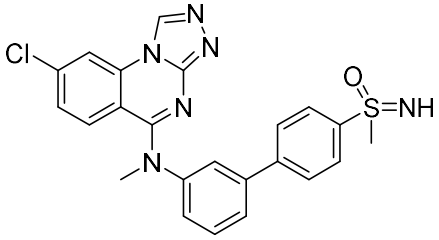
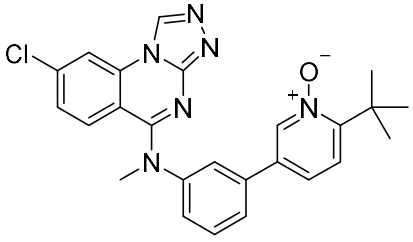
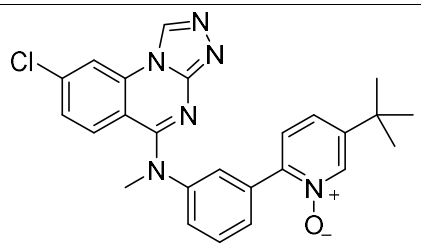
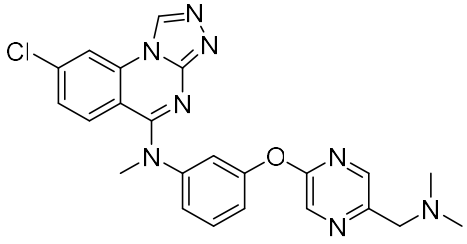
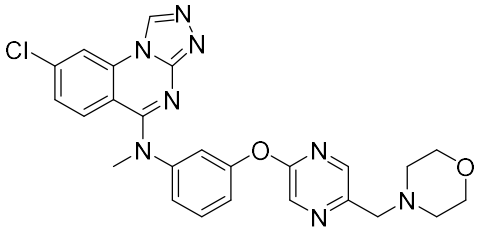
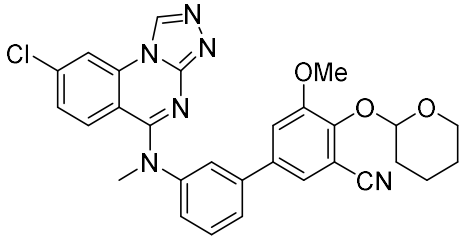
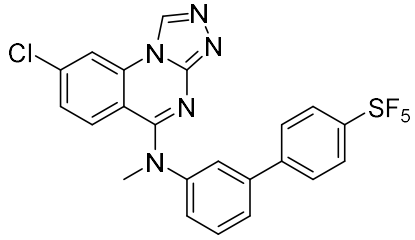
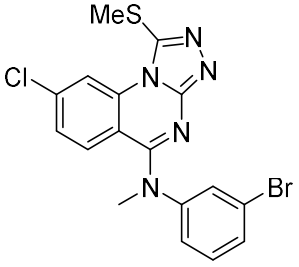
Ej.	Estructura Química
546	
547	
548	

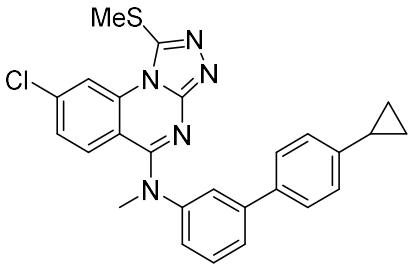
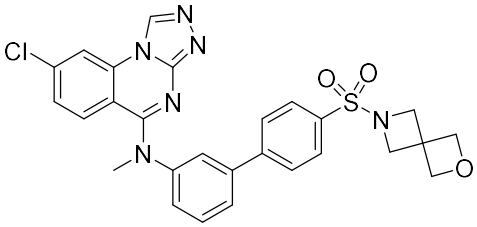
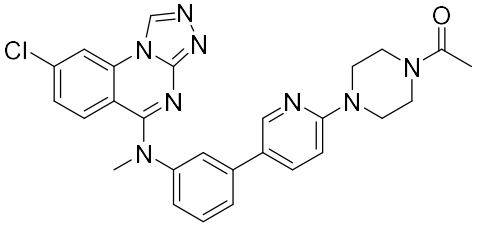
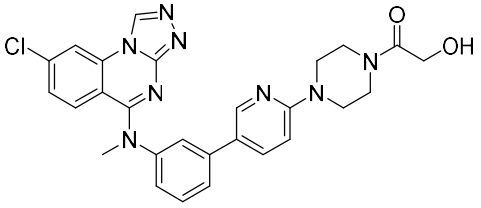
Tabla 2L: Compuestos

Ej.	Estructura Química
549	
550	
551	

Ej.	Estructura Química
552	
553	
554	

Ej.	Estructura Química
555	
556	
557	
558	
559	
560	

Ej.	Estructura Química
561	
563	
564	
565	
566	
567	

Ej.	Estructura Química
569	
570	
571	
572	

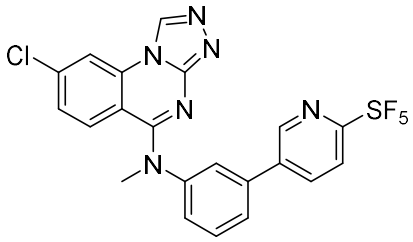
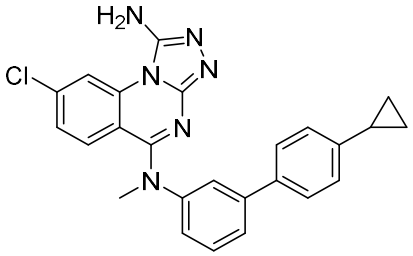
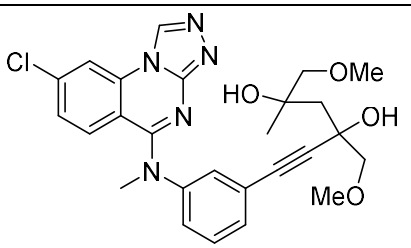
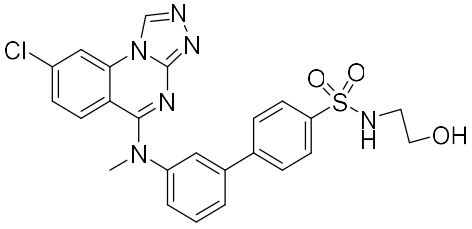
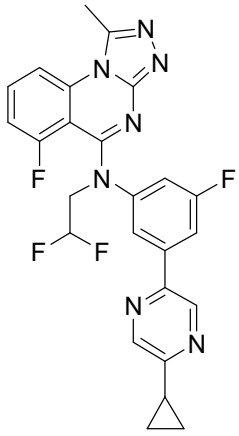
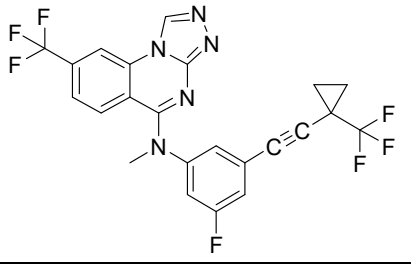
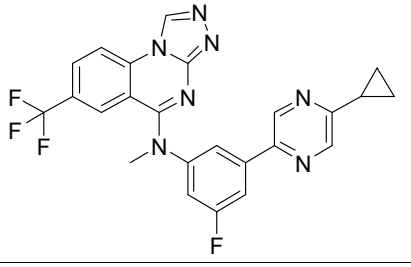
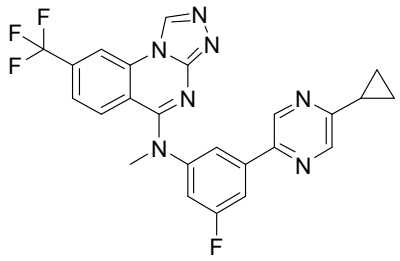
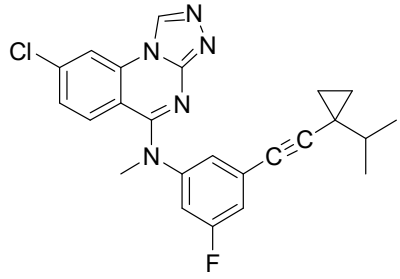
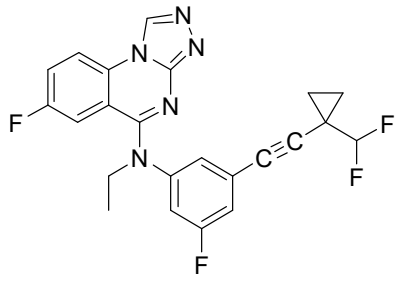
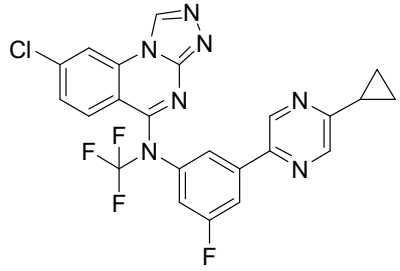
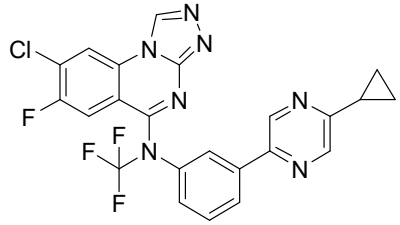
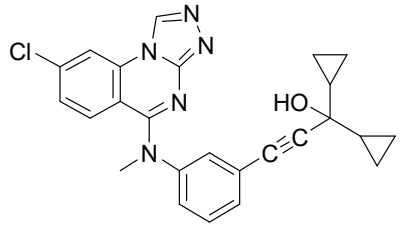
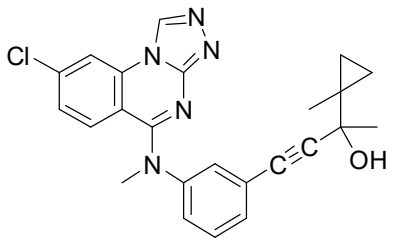
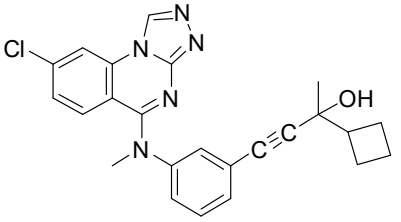
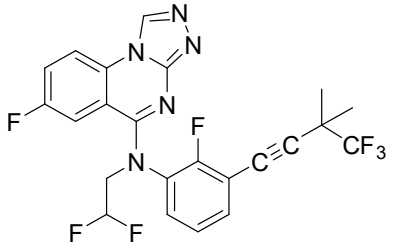
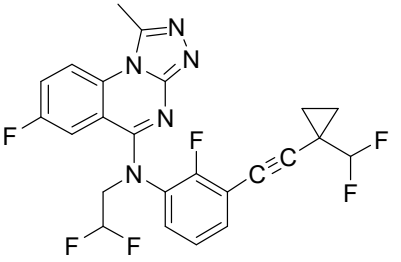
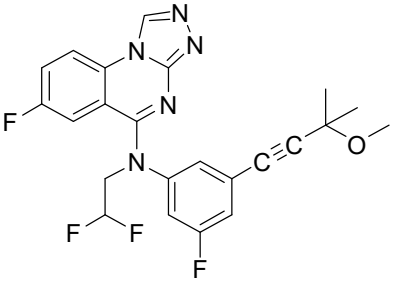
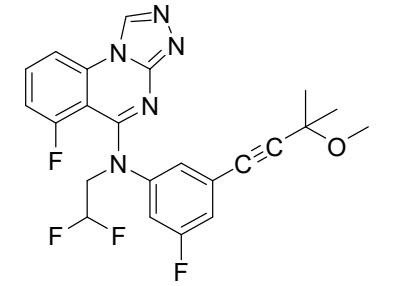
Ej.	Estructura Química
573	
574	
575	
576	

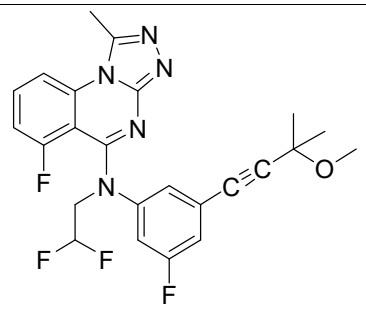
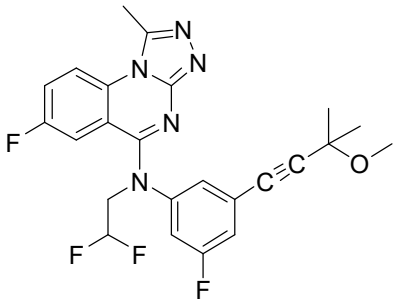
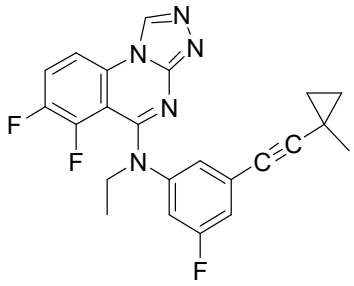
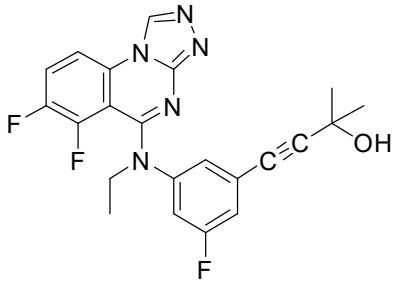
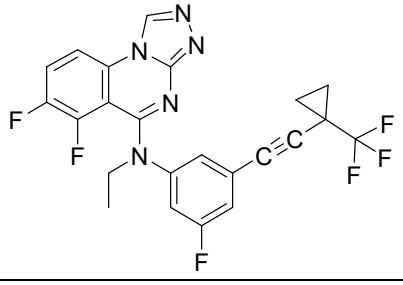
Tabla 3A: Compuestos

Ej.	Estructura Química
587	

Ej.	Estructura Química
589	
590	

Ej.	Estructura Química
591	
592	
593	
594	
595	
596	

Ej.	Estructura Química
597	
598	
599	
600	
601	
602	

Ej.	Estructura Química
603	
604	
606	
607	
608	

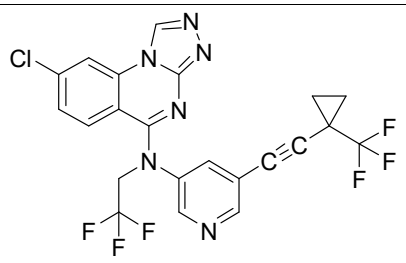
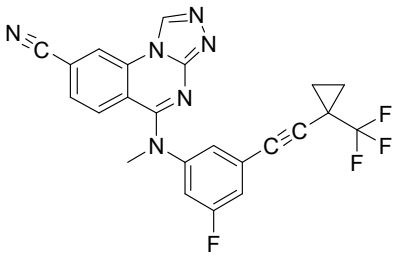
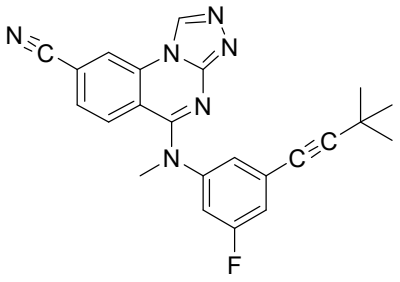
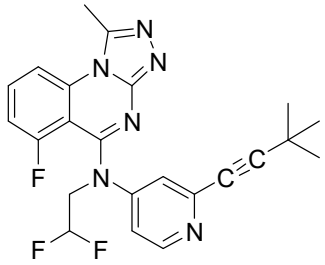
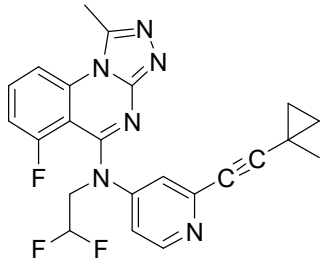
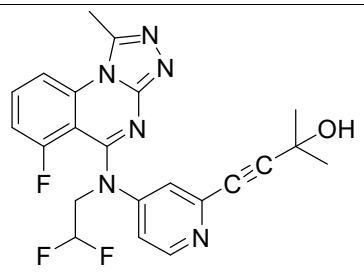
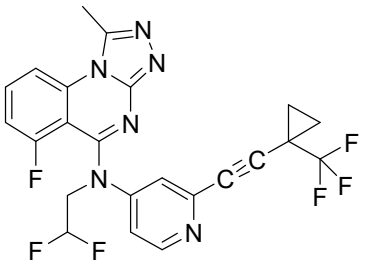
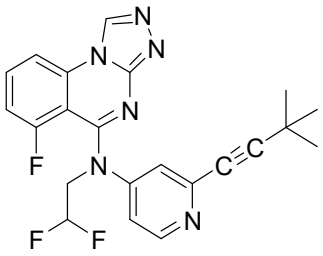
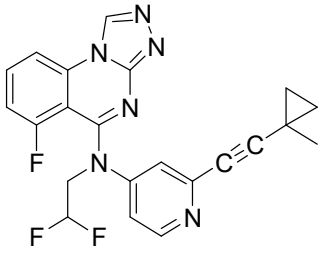
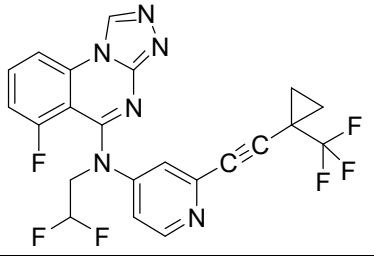
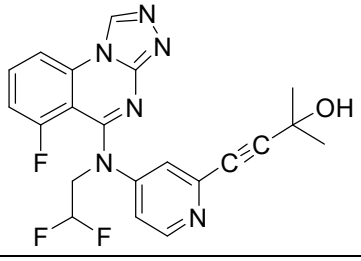
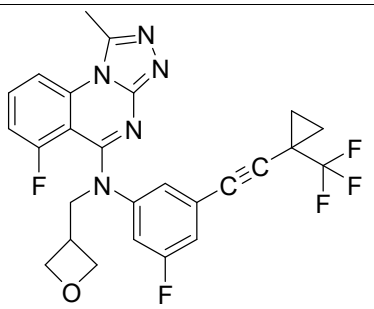
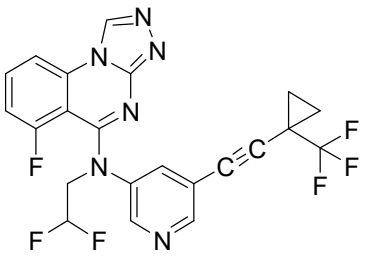
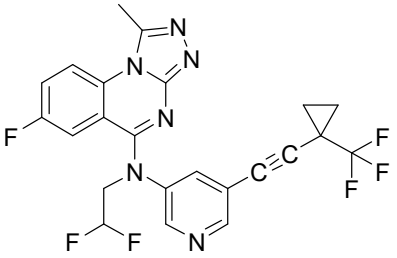
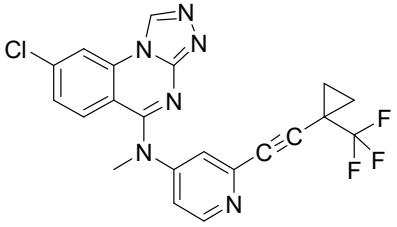
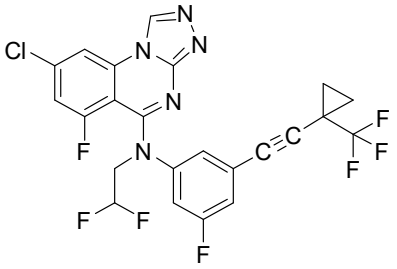
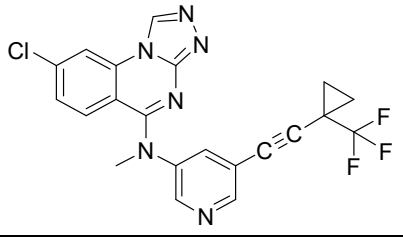
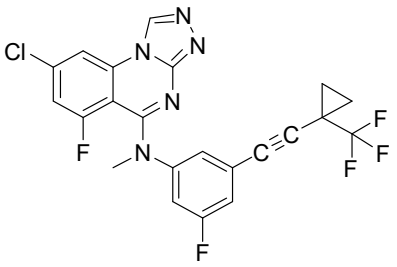
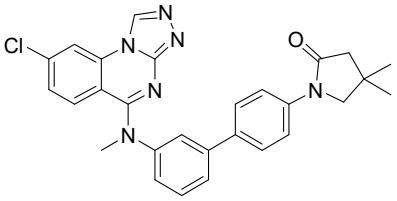
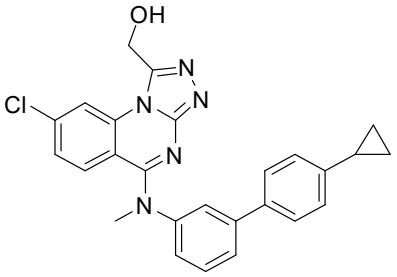
Ej.	Estructura Química
609	
610	
611	
612	
613	

Tabla 3B: Compuestos

Ej.	Estructura Química
614	
615	
616	
617	
618	
619	

Ej.	Estructura Química
620	
621	
622	
623	
624	
625	

Ej.	Estructura Química
626	
627	
628	

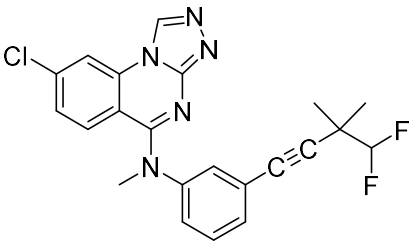
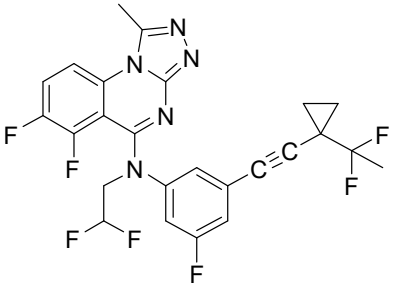
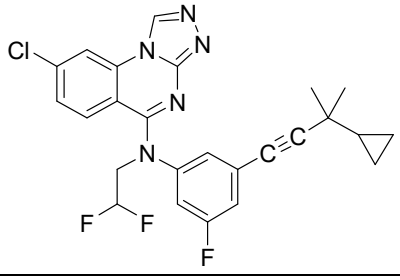
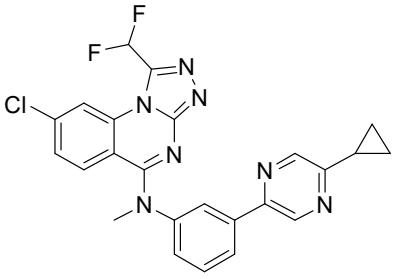
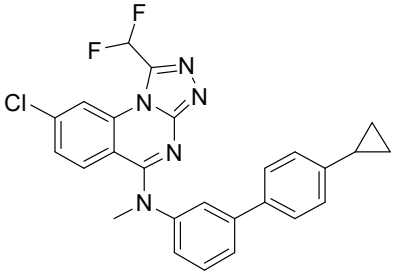
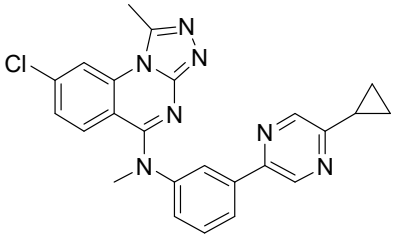
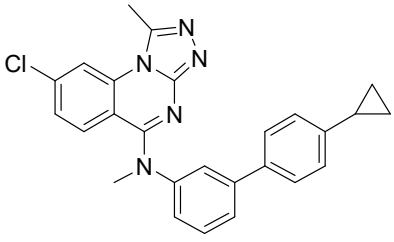
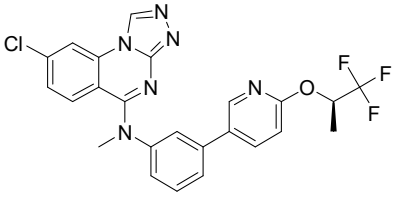
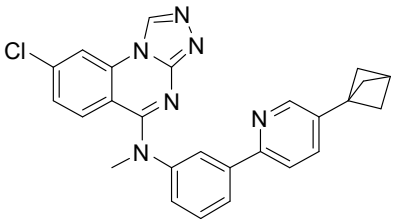
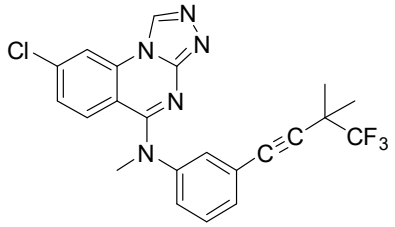
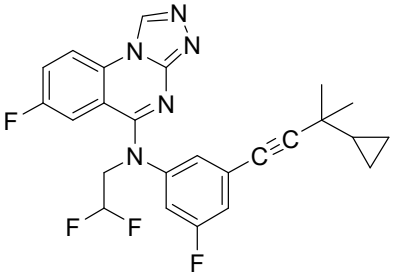
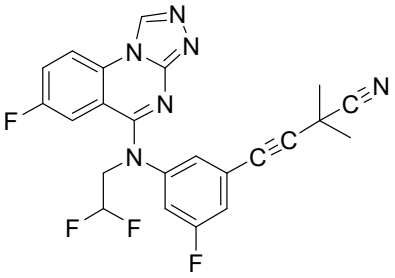
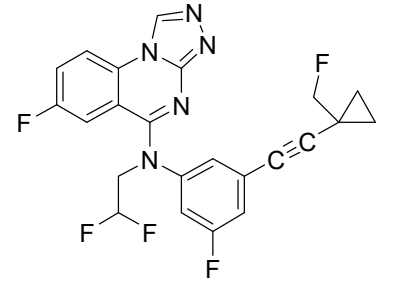
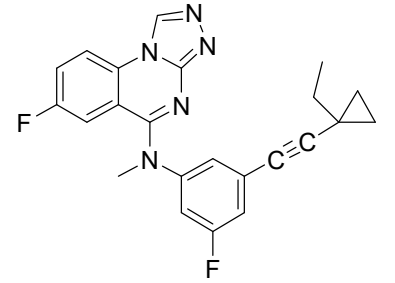
Ej.	Estructura Química
785	
793	
811	

Tabla 3C: Compuestos

Ej.	Estructura Química
629	
630	

Ej.	Estructura Química
631	
632	
633	

Ej.	Estructura Química
634	
635	
814	
815	
816	
817	

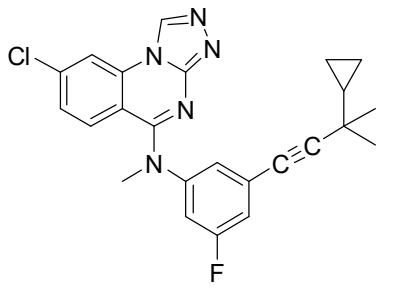
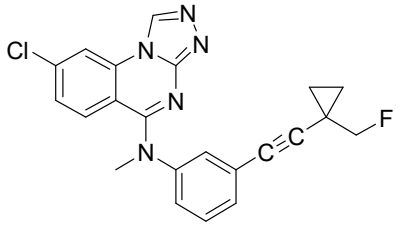
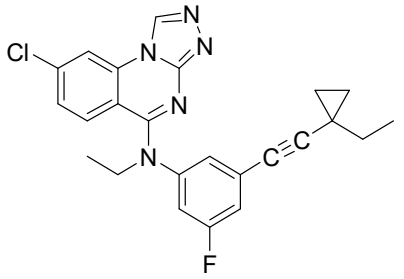
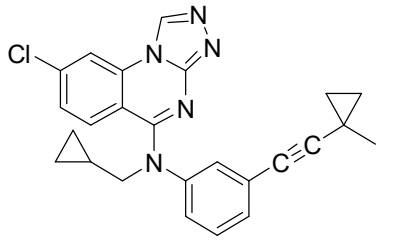
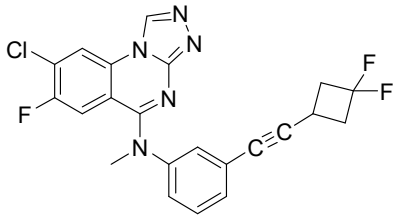
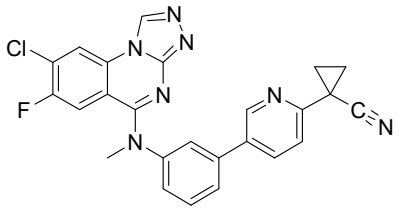
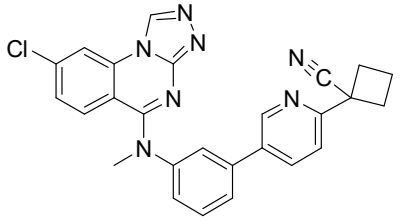
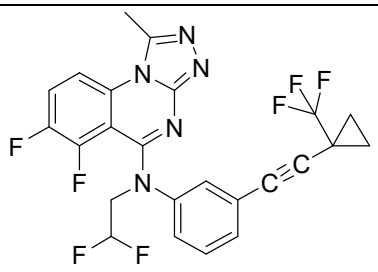
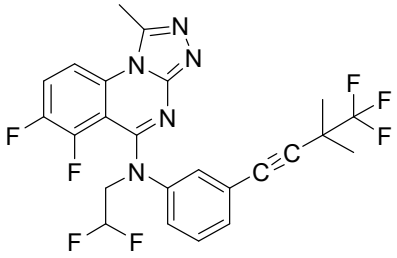
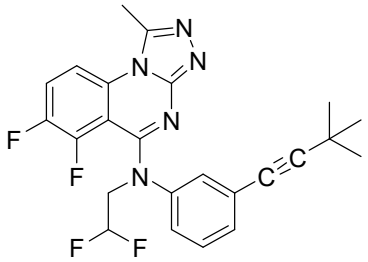
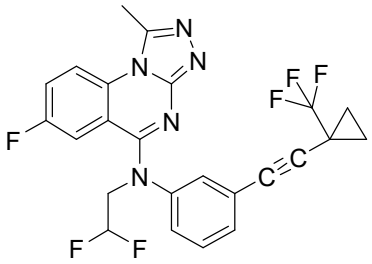
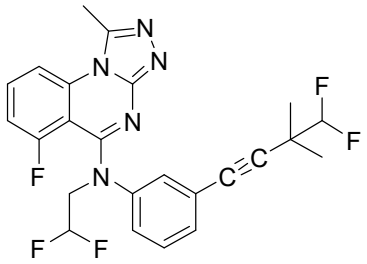
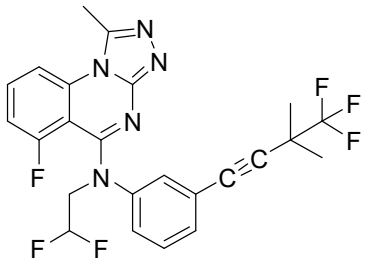
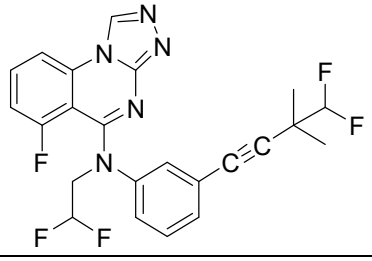
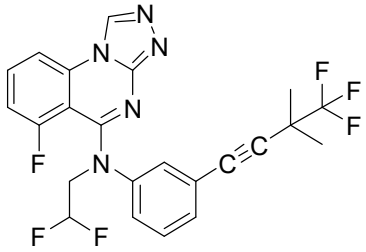
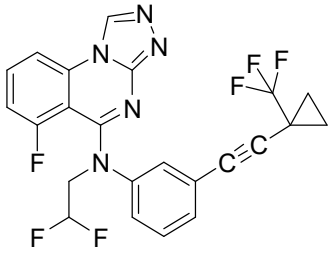
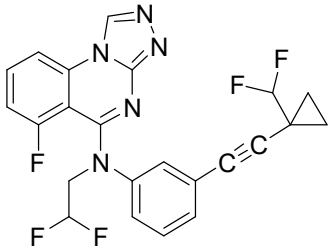
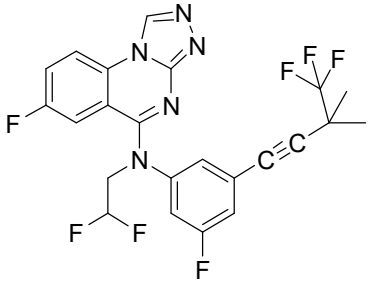
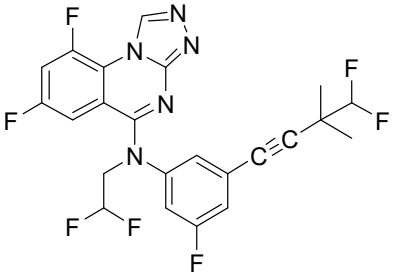
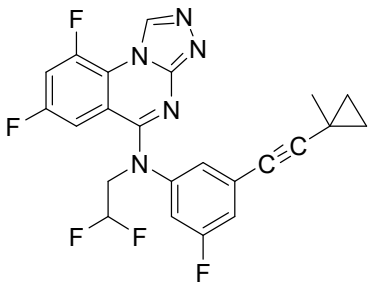
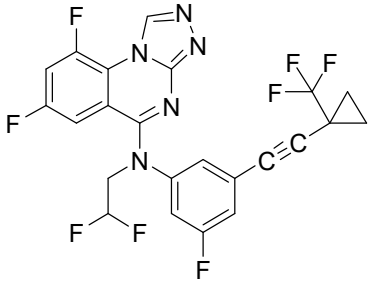
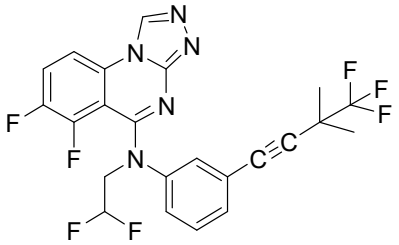
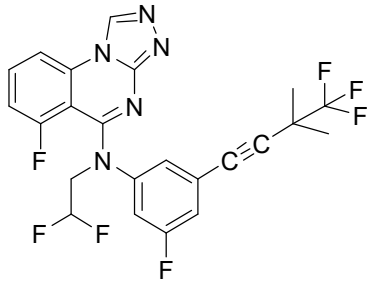
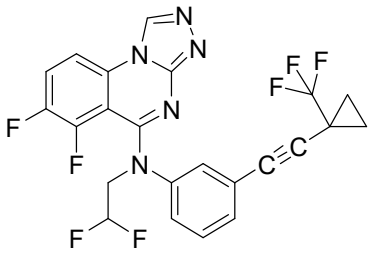
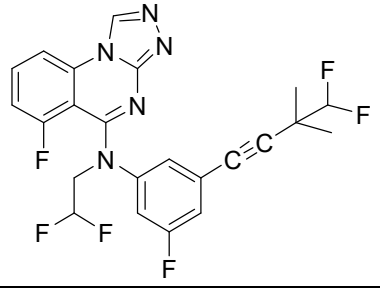
Ej.	Estructura Química
818	
819	
820	
821	
822	
823	
824	

Tabla 3D: Compuestos

Ej.	Estructura Química
656	
657	
658	
659	
660	
661	

Ej.	Estructura Química
662	
663	
664	
665	
667	
668	

Ej.	Estructura Química
669	
670	
671	
672	
673	
674	

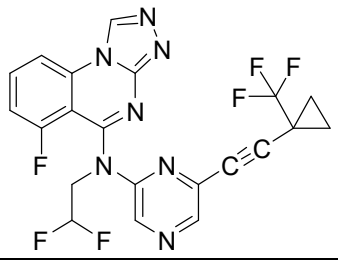
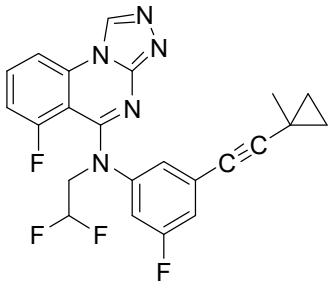
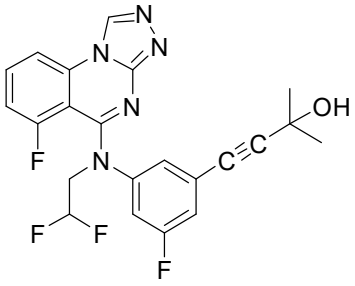
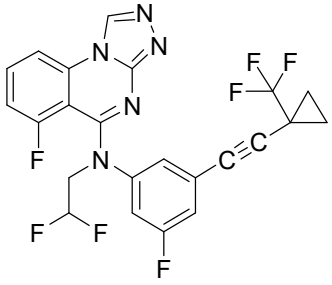
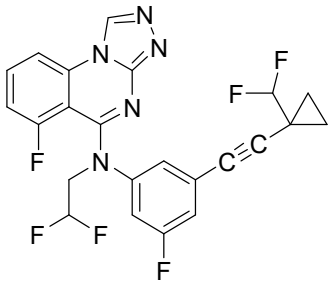
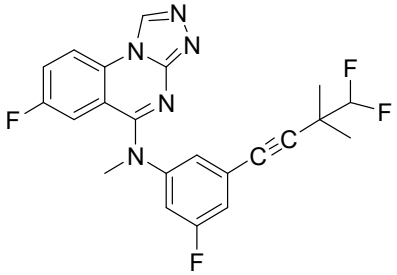
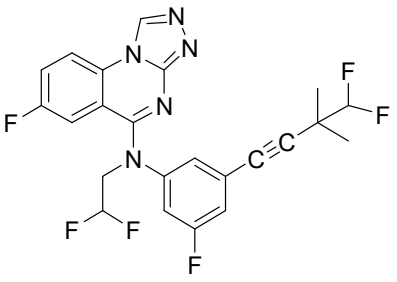
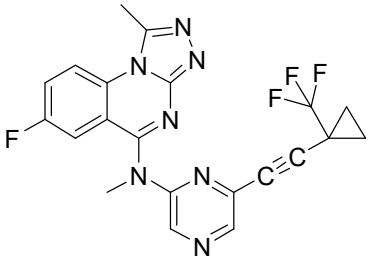
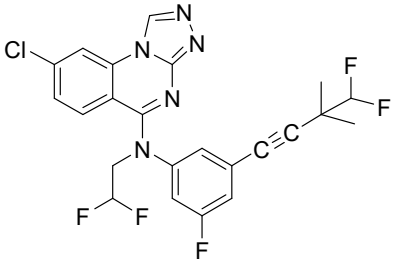
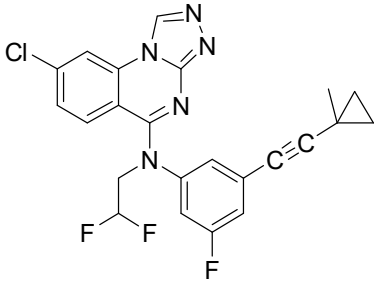
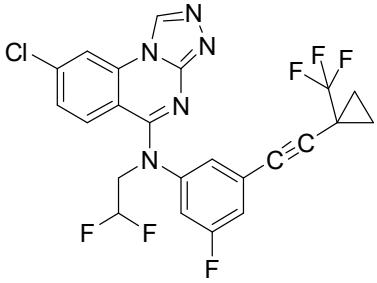
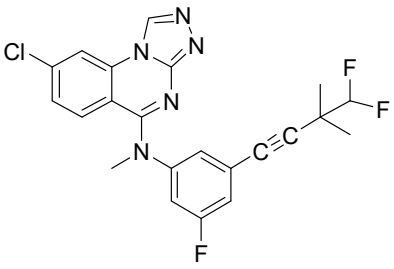
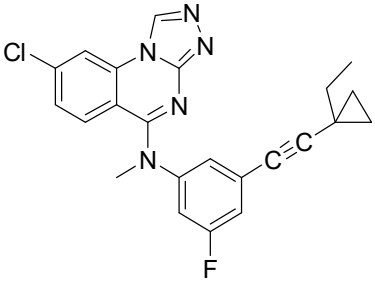
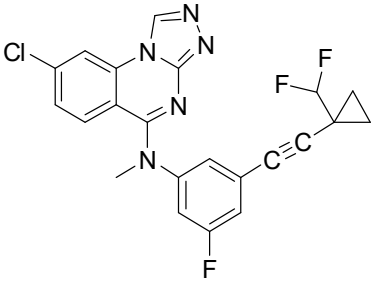
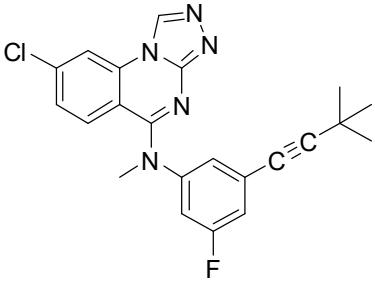
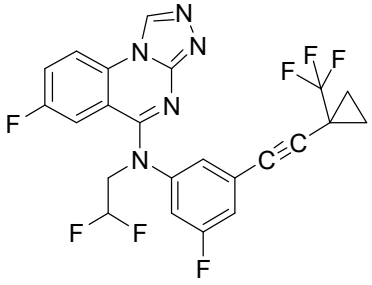
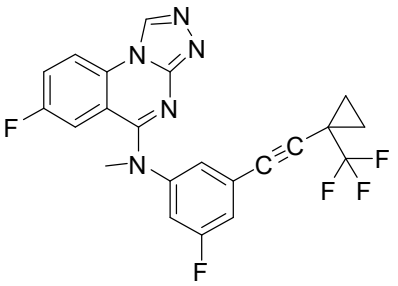
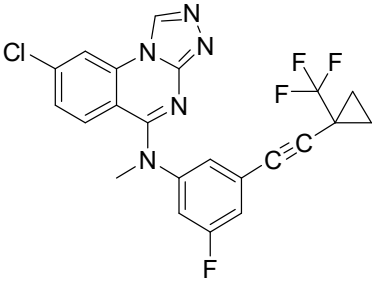
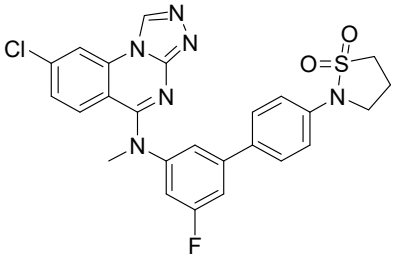
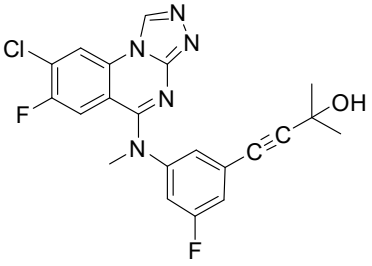
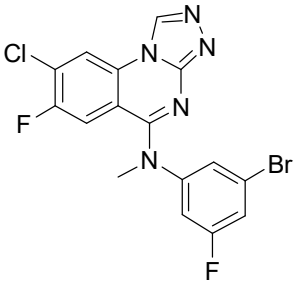
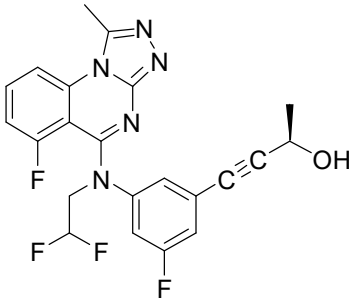
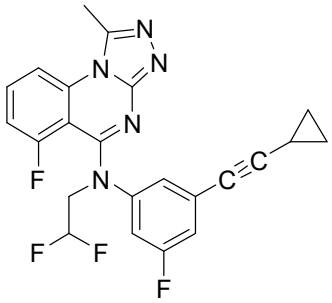
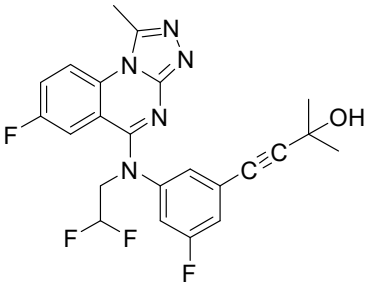
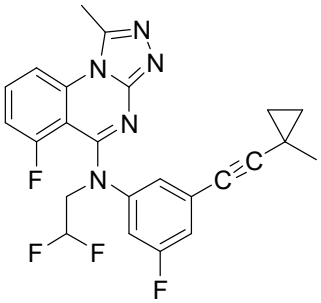
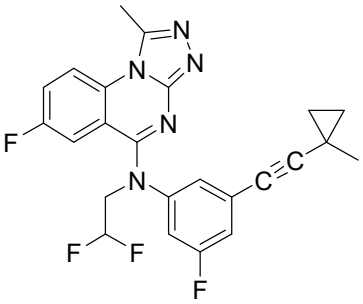
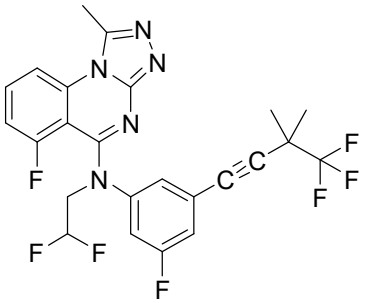
Ej.	Estructura Química
675	
676	
677	
678	
679	
680	

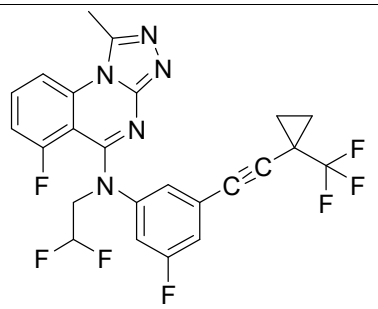
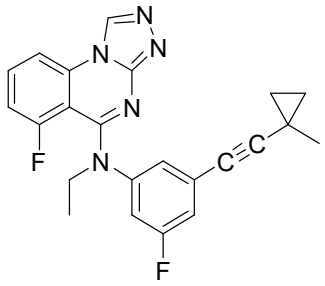
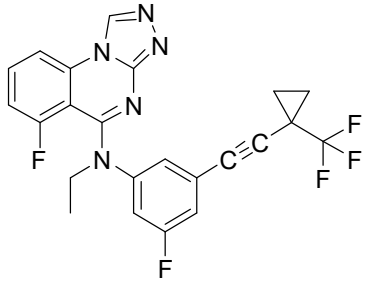
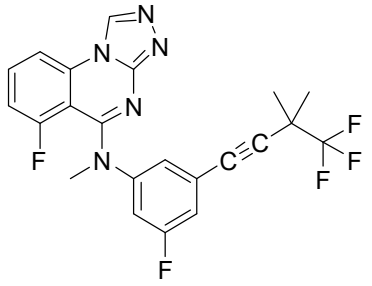
Tabla 3e: Compuestos

Ej.	Estructura Química
681	
682	
683	
684	
685	

Ej.	Estructura Química
686	
687	
688	
689	
690	

Ej.	Estructura Química
691	
692	
693	
694	
695	
698	

Ej.	Estructura Química
699	
705	
706	
707	
708	

Ej.	Estructura Química
709	
731	
732	
733	

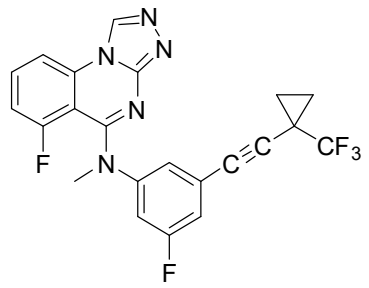
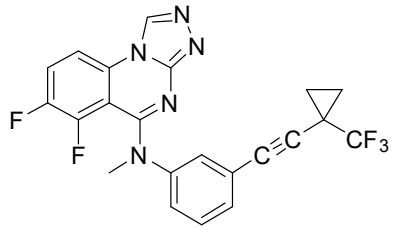
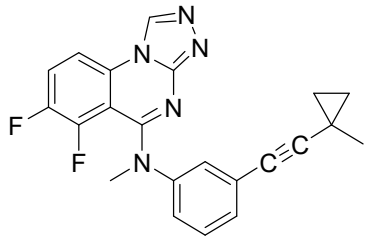
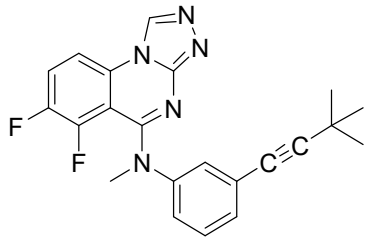
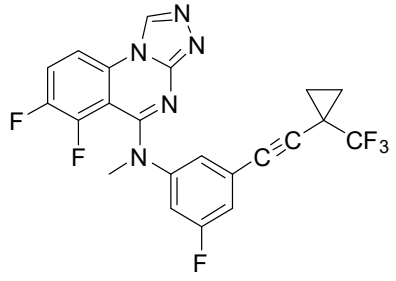
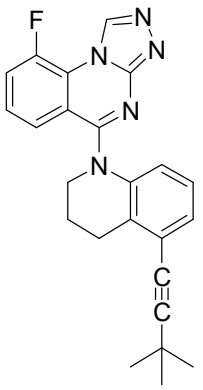
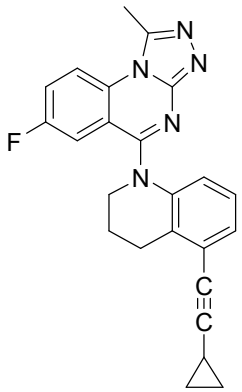
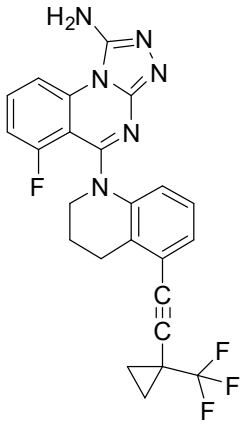
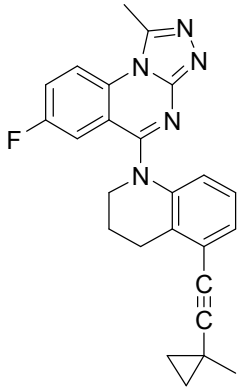
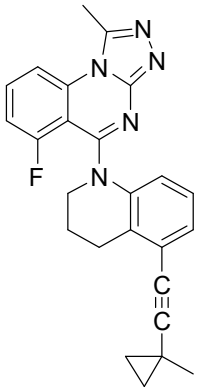
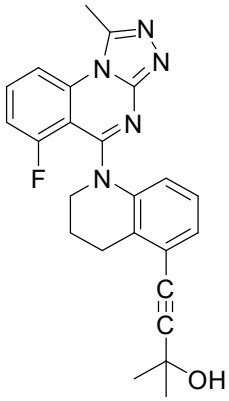
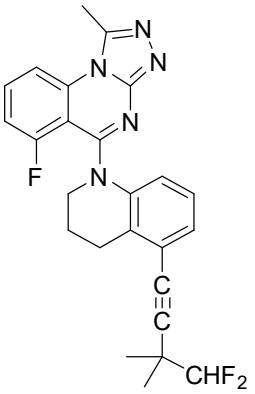
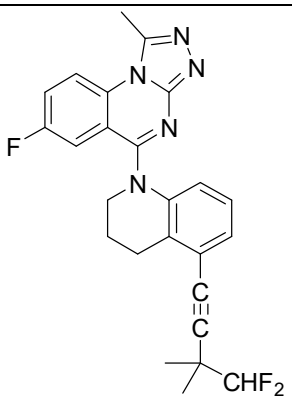
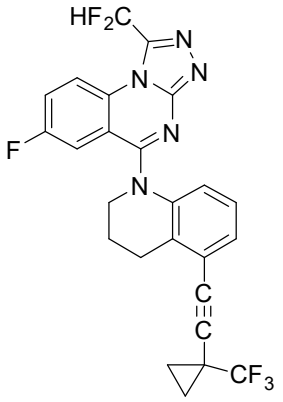
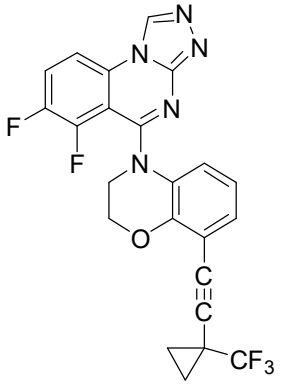
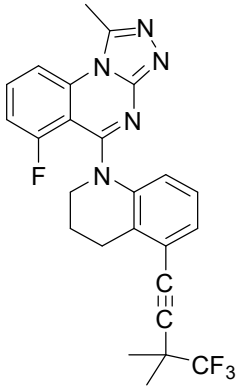
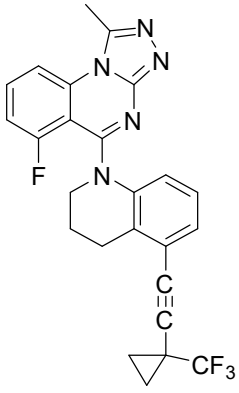
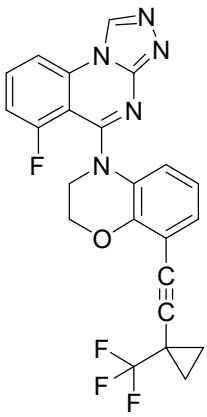
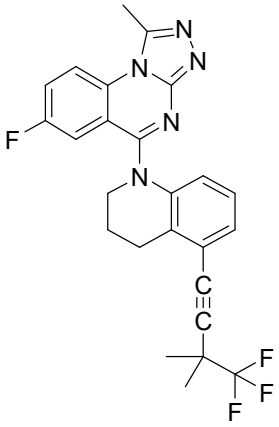
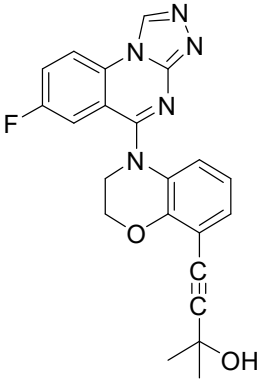
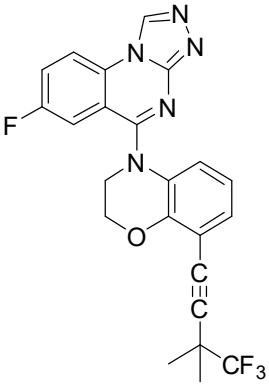
Ej.	Estructura Química
734	
735	
736	
737	
738	

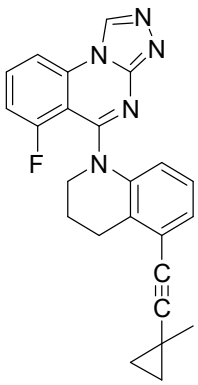
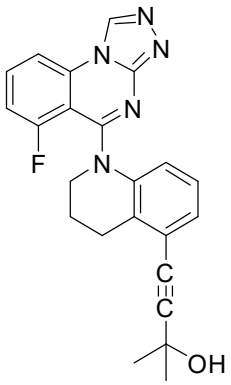
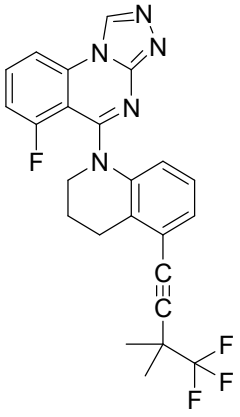
Tabla 3f: Compuestos

Ej.	Estructura Química
655	
700	
701	
702	

Ej.	Estructura Química
703	
710	
711	
712	

Ej.	Estructura Química
713	
714	
715	
716	

Ej.	Estructura Química
717	
718	
723	
724	

Ej.	Estructura Química
725	
726	
727	

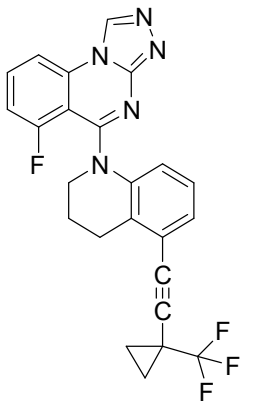
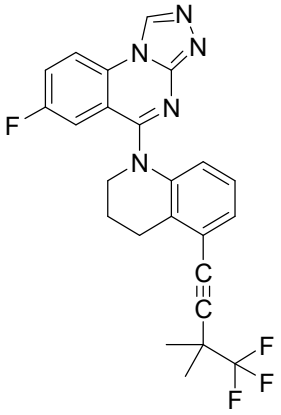
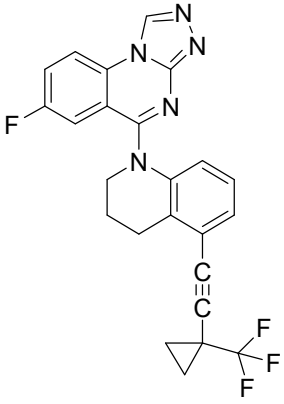
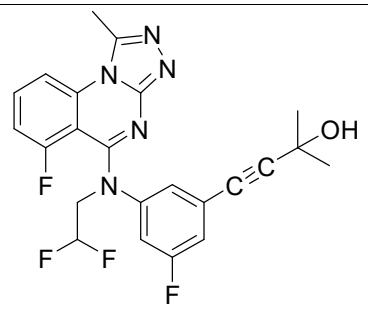
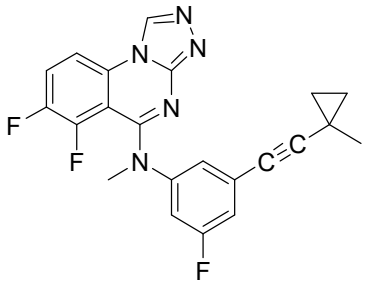
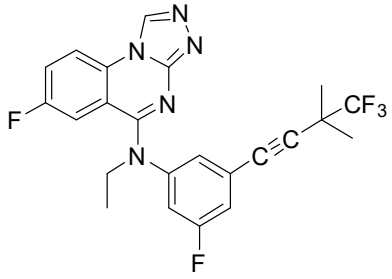
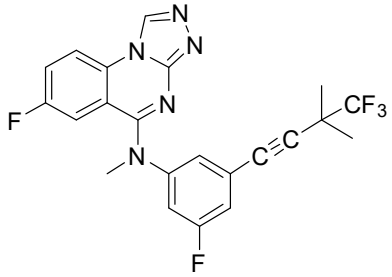
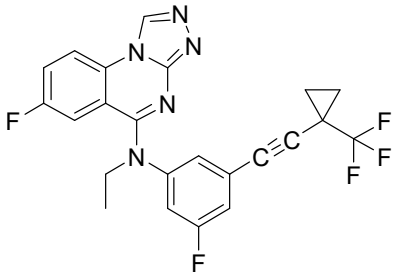
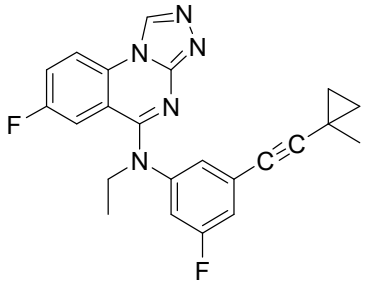
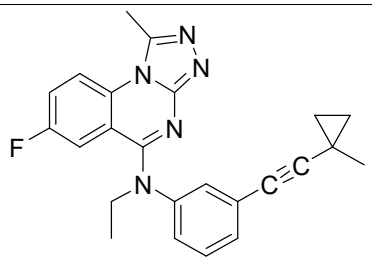
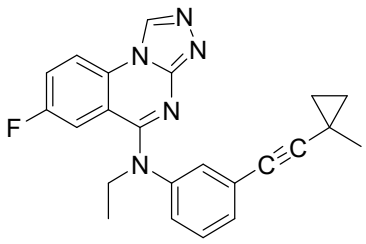
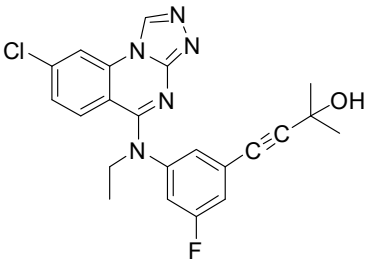
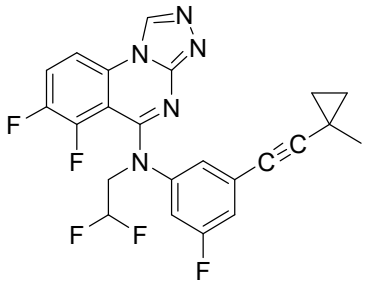
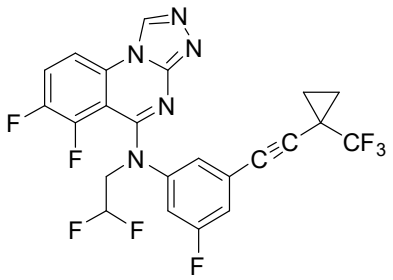
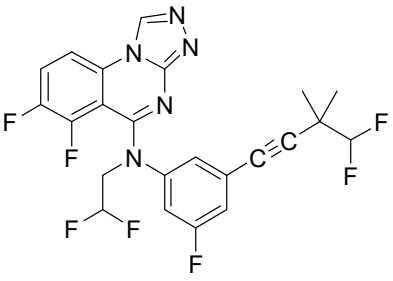
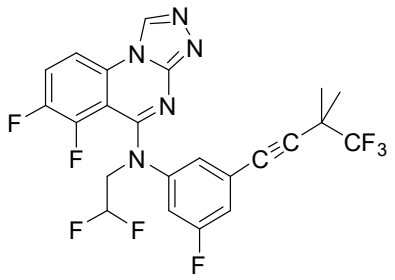
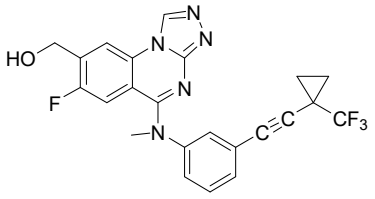
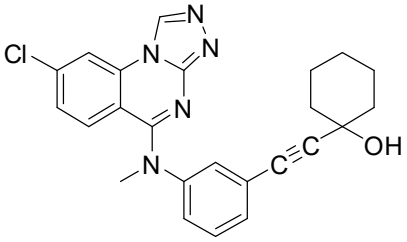
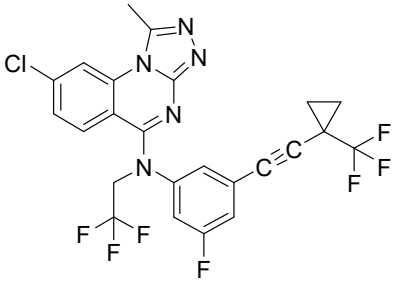
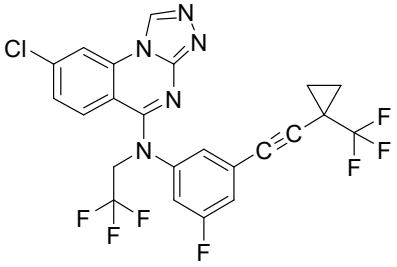
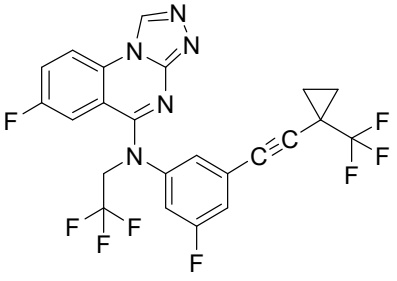
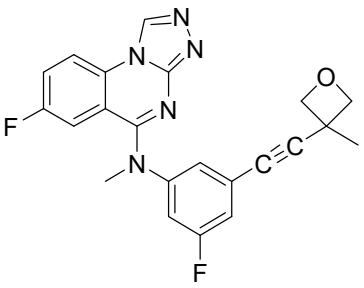
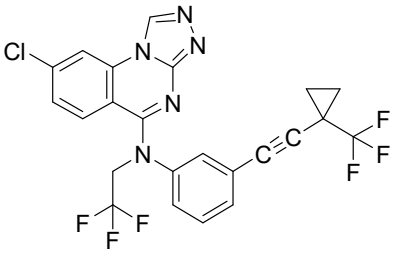
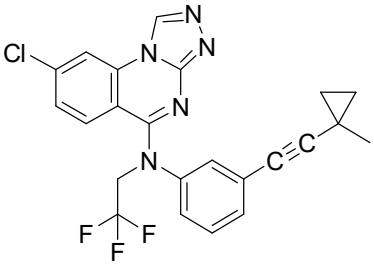
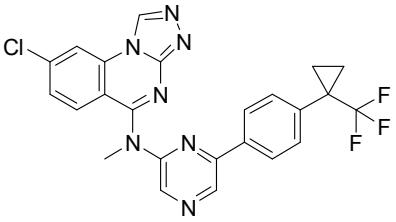
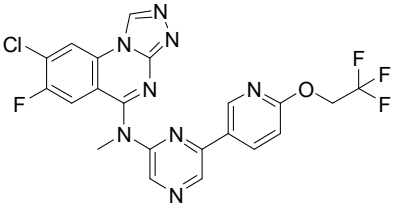
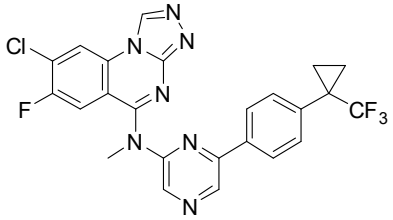
Ej.	Estructura Química
728	
729	
730	

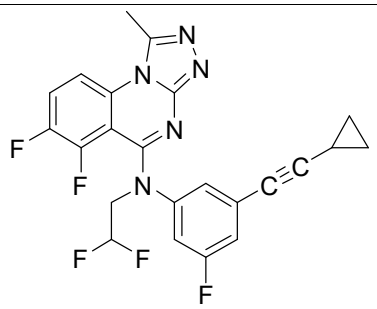
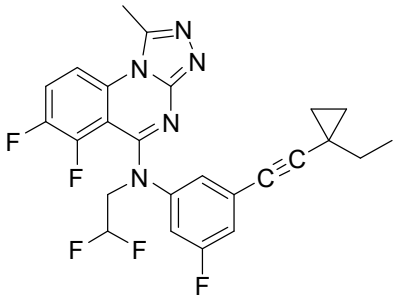
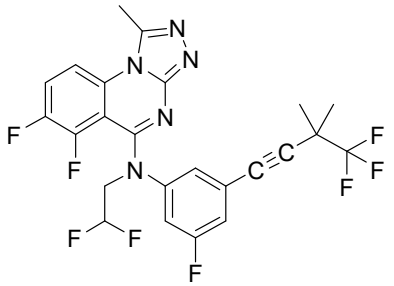
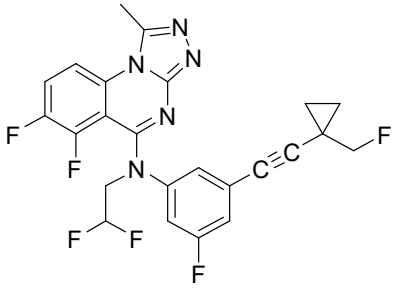
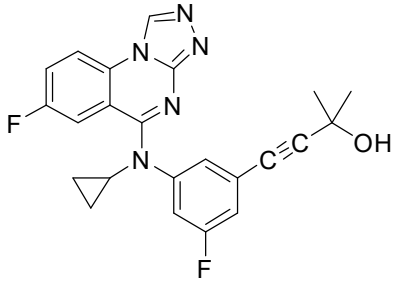
Tabla 3g: Compuestos

Ej.	Estructura Química
704	
739	
740	
741	
742	
743	

Ej.	Estructura Química
744	
745	
746	
752	
753	
754	

Ej.	Estructura Química
755	
756	
757	
758	
759	
760	

Ej.	Estructura Química
761	
762	
763	
764	
765	
766	

Ej.	Estructura Química
788	
796	
801	
802	
803	

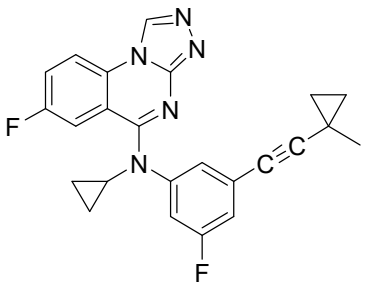
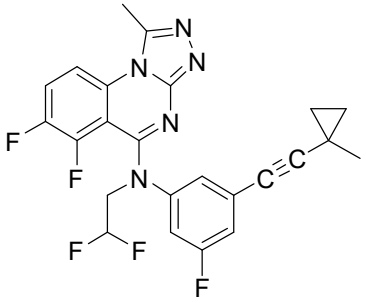
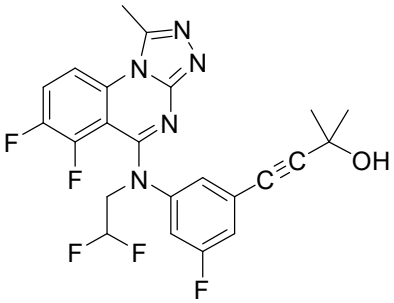
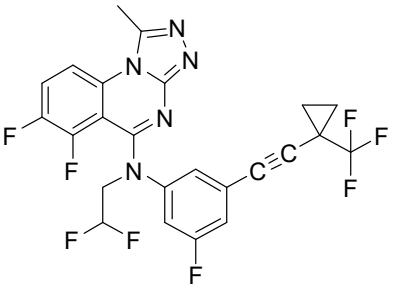
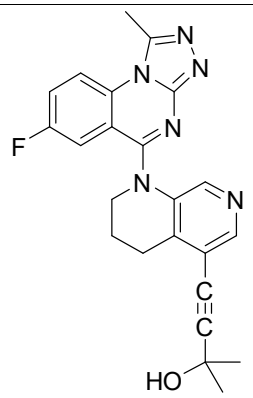
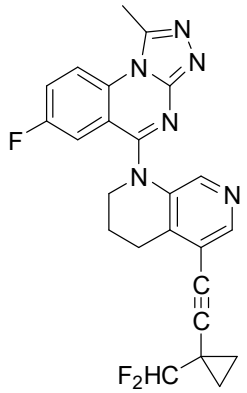
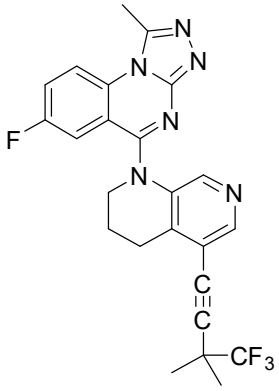
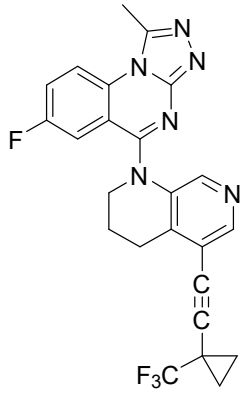
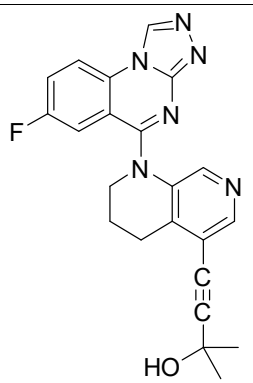
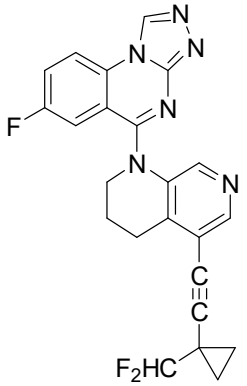
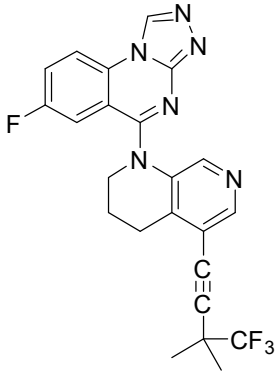
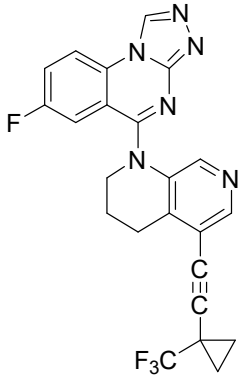
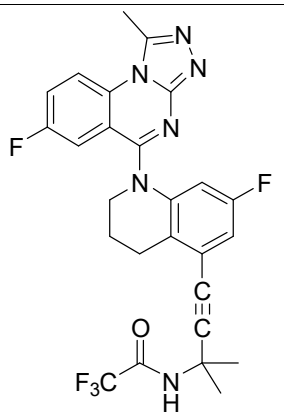
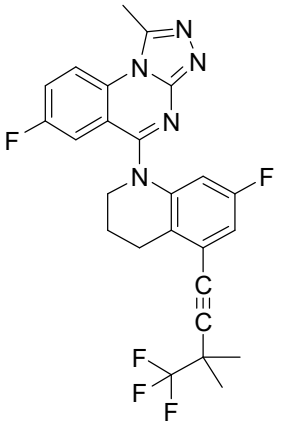
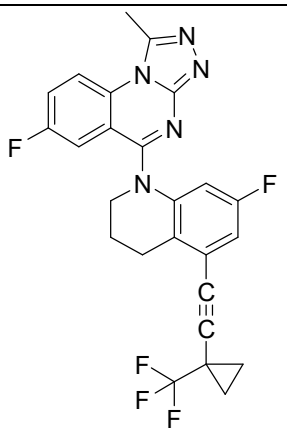
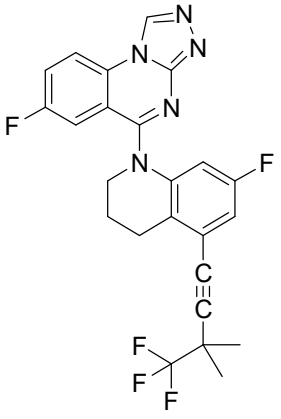
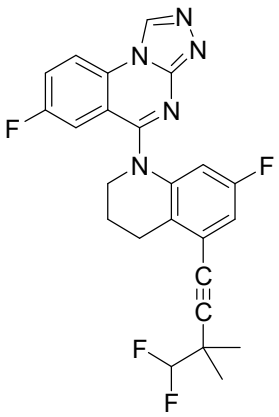
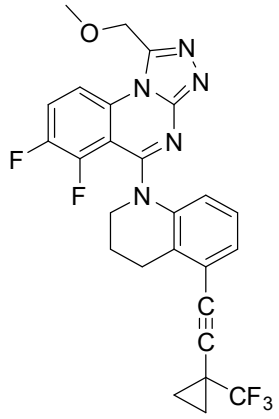
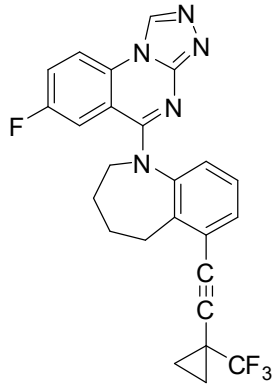
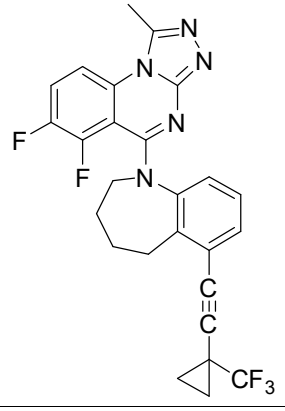
Ej.	Estructura Química
804	
805	
806	
807	

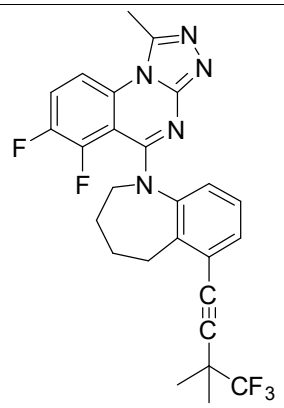
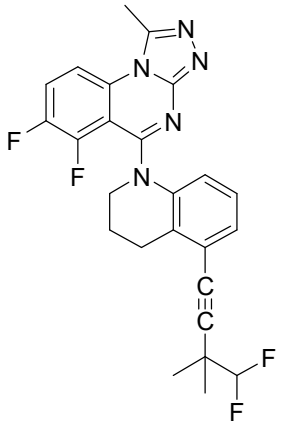
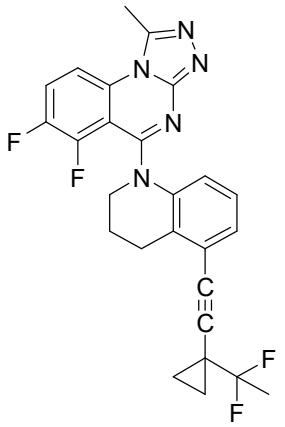
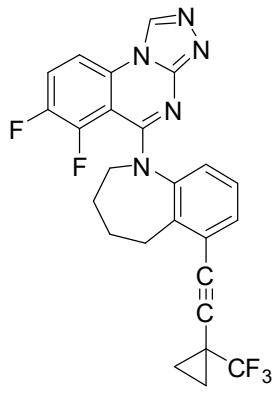
Tabla 3H: Compuestos

Ej.	Estructura Química
577	
578	
579	
580	

Ej.	Estructura Química
581	
582	
583	
584	

Ej.	Estructura Química
747	
748	
749	
750	

Ej.	Estructura Química
751	
767	
768	
769	

Ej.	Estructura Química
770	
771	
772	
773	

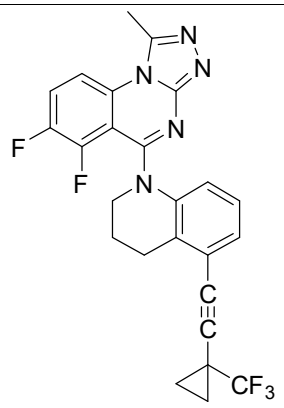
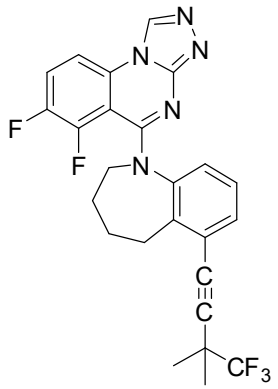
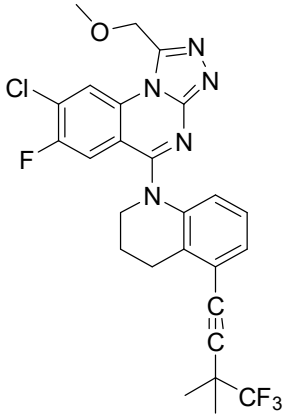
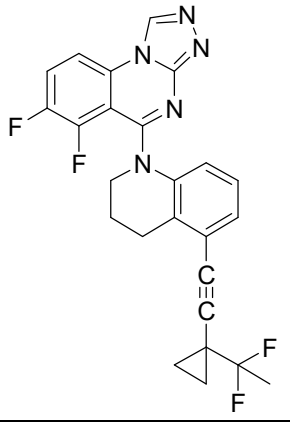
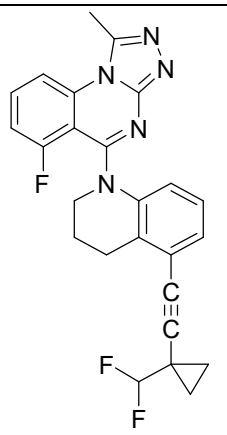
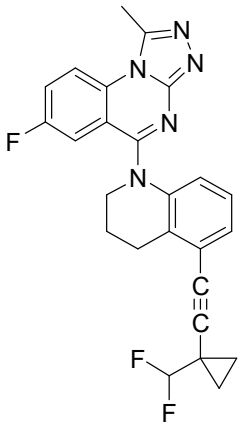
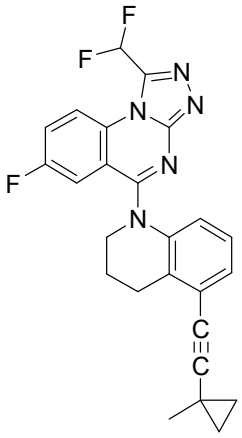
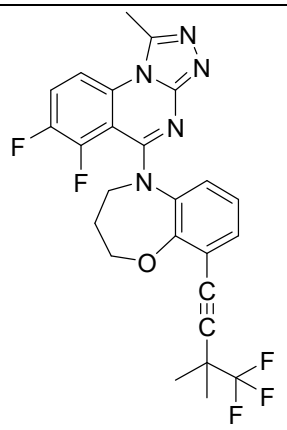
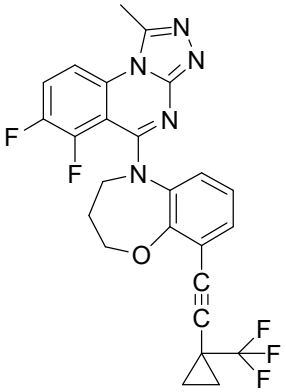
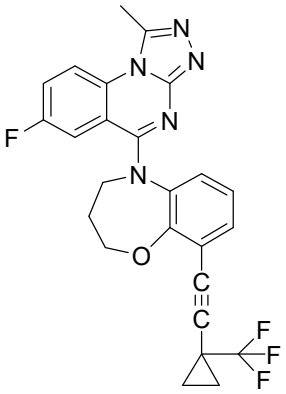
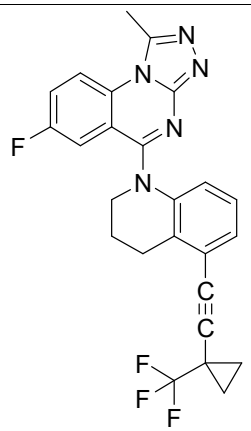
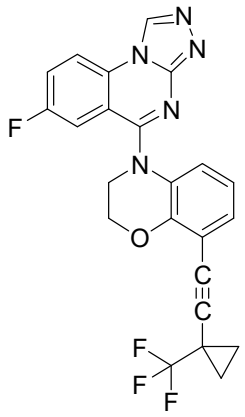
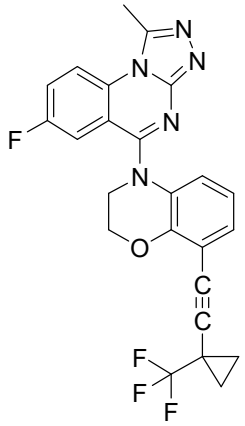
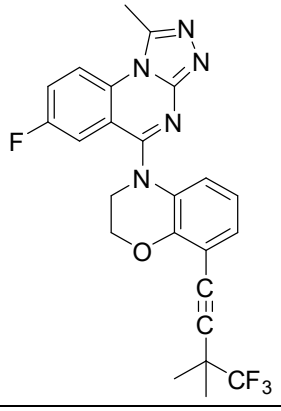
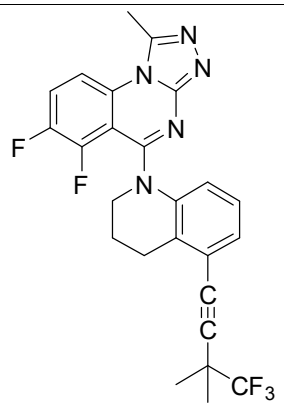
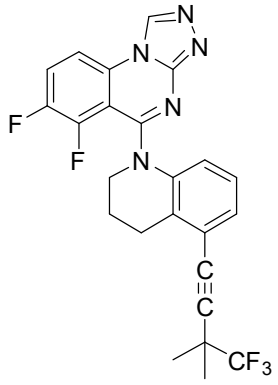
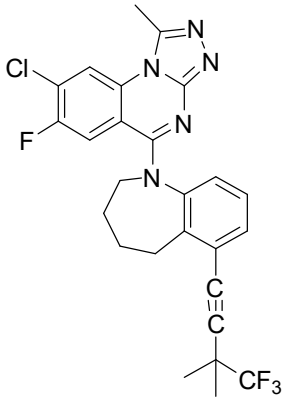
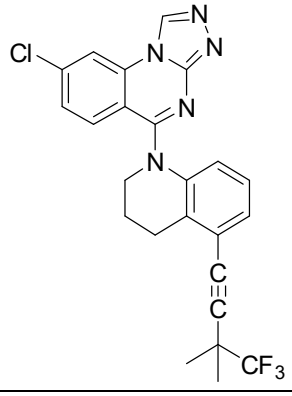
Ej.	Estructura Química
774	
775	
776	
777	

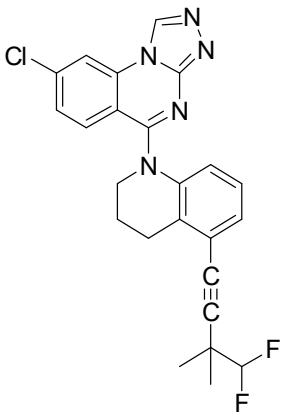
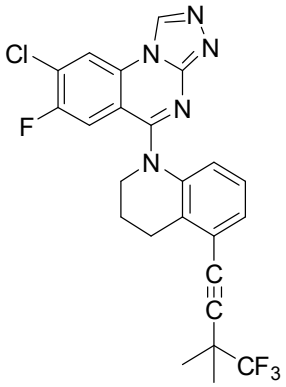
Tabla 3I: Compuestos

Ej.	Estructura Química
585	
586	
605	

Ej.	Estructura Química
645	
646	
666	

Ej.	Estructura Química
719	
720	
721	
722	

Ej.	Estructura Química
778	
779	
780	
781	

Ej.	Estructura Química
782	
783	

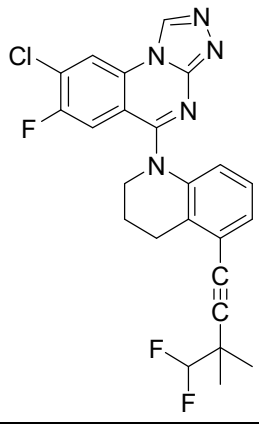
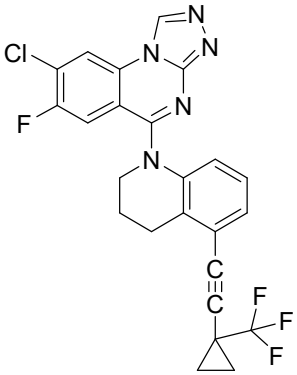
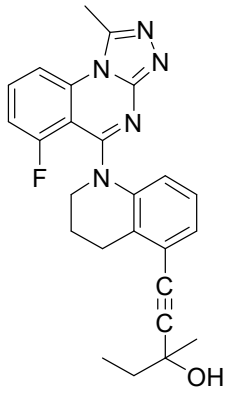
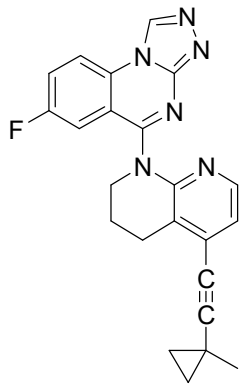
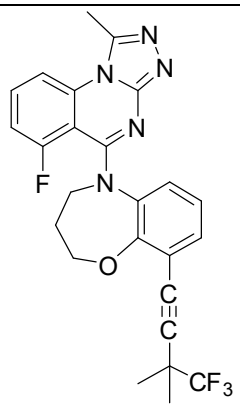
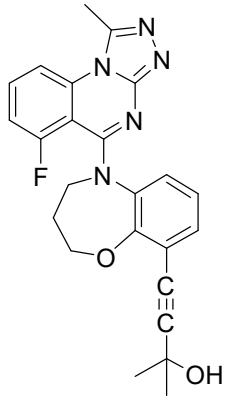
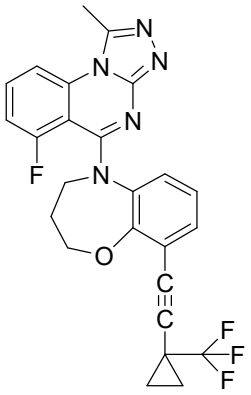
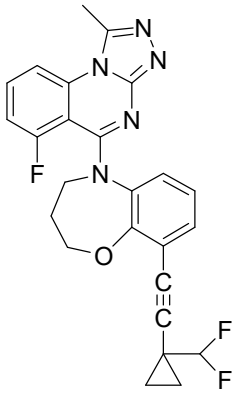
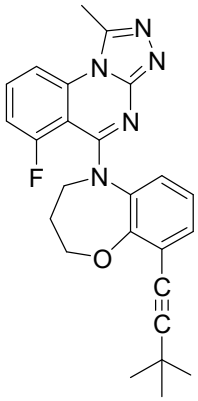
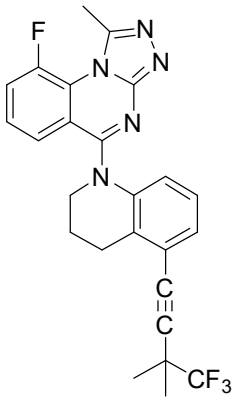
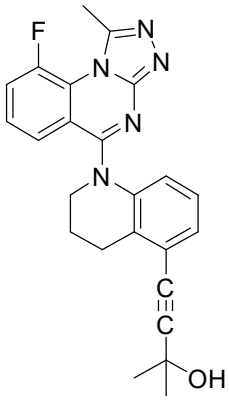
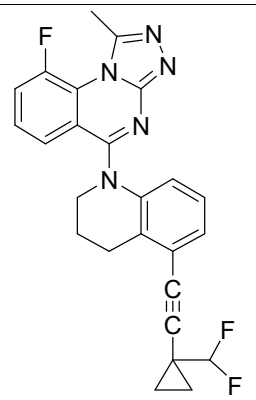
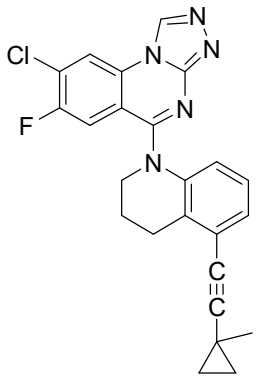
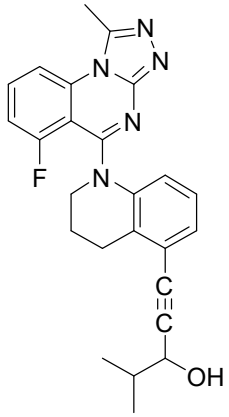
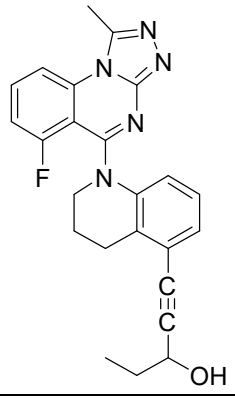
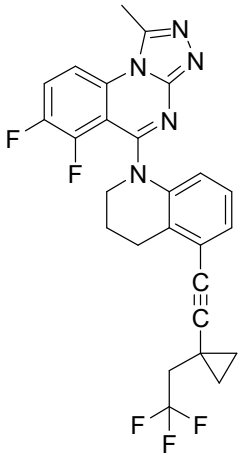
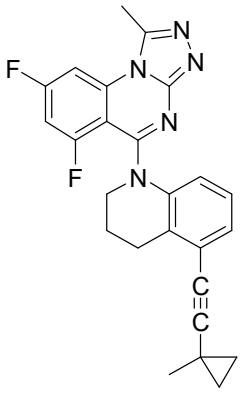
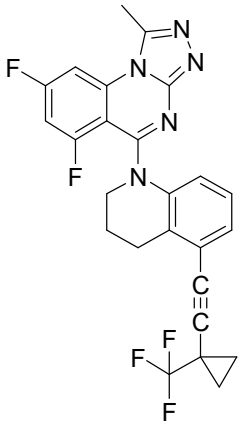
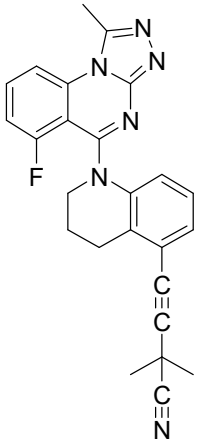
Ej.	Estructura Química
784	
786	
789	

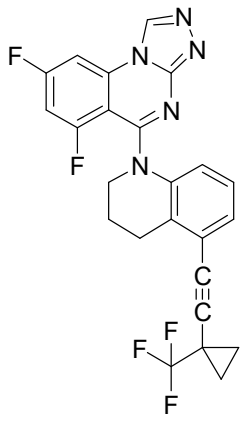
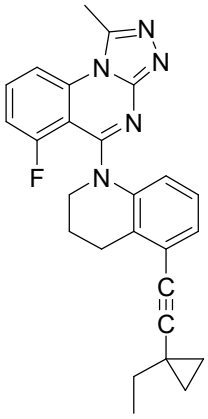
Tabla 3J: Compuestos

Ej.	Estructura Química
588	
636	
637	
638	

Ej.	Estructura Química
639	
640	
641	
642	

Ej.	Estructura Química
643	
787	
790	
791	

Ej.	Estructura Química
792	
794	
795	
797	

Ej.	Estructura Química
798	
799	

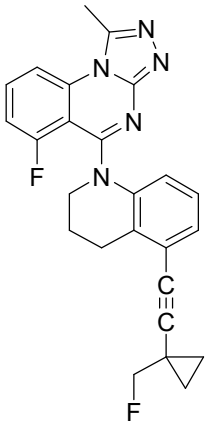
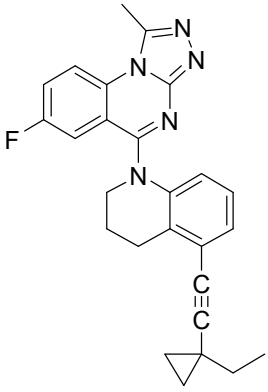
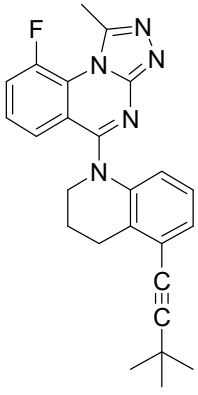
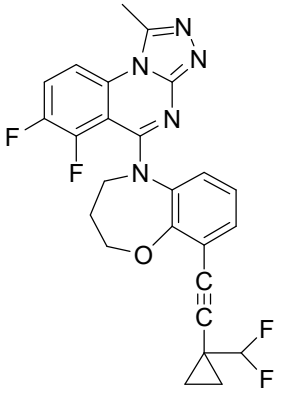
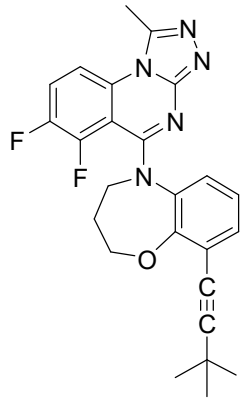
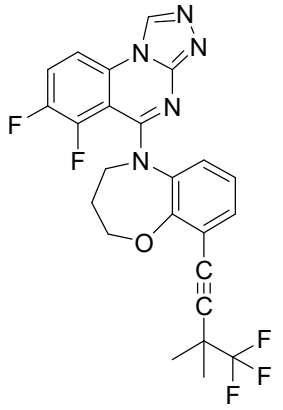
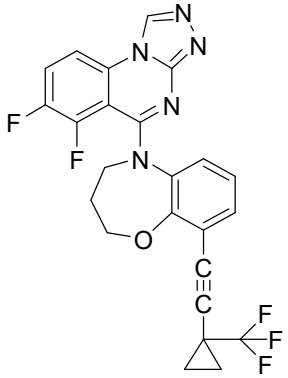
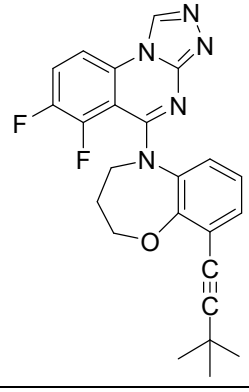
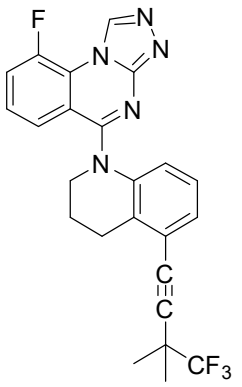
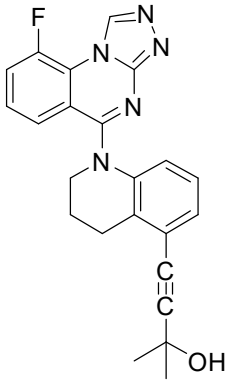
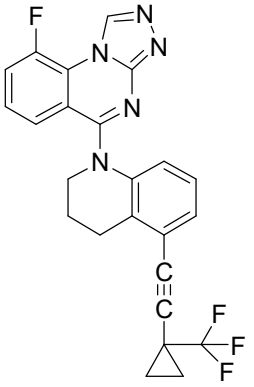
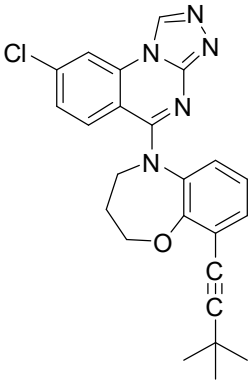
Ej.	Estructura Química
800	
808	

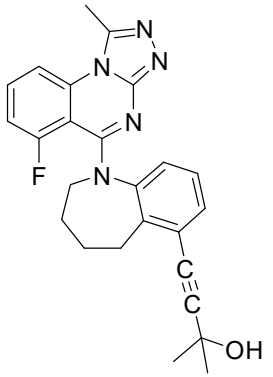
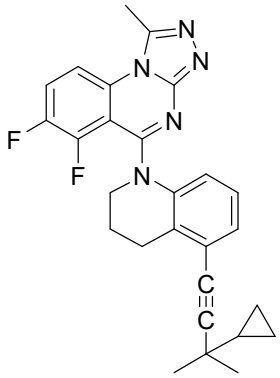
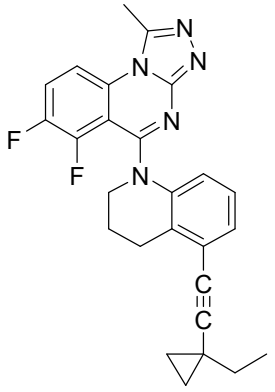
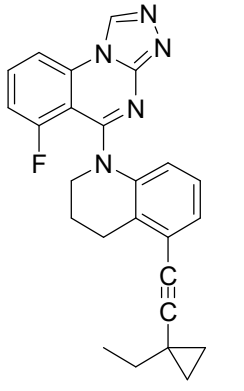
Tabla 3K: Compuestos

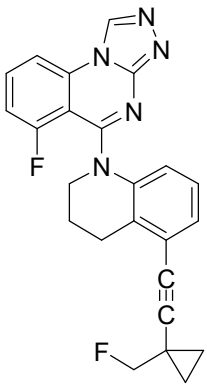
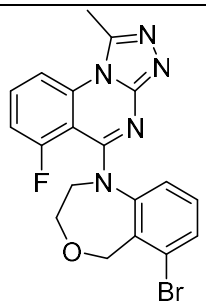
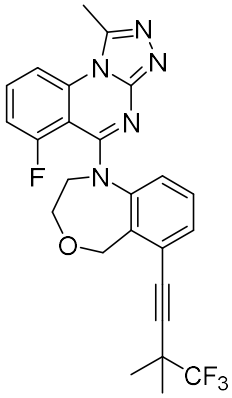
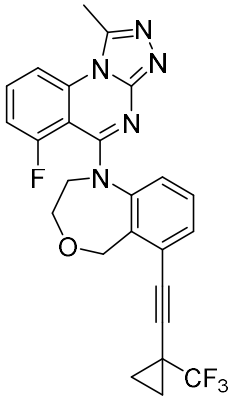
Ej.	Estructura Química
644	

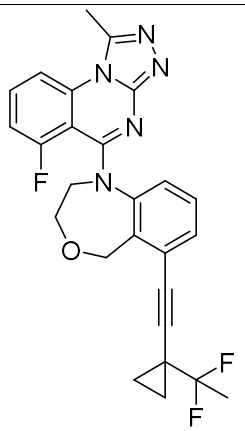
Ej.	Estructura Química
647	

Ej.	Estructura Química
648	
649	
650	
651	

Ej.	Estructura Química
652	
653	
654	
696	

Ej.	Estructura Química
697	
809	
810	
812	

Ej.	Estructura Química
813	
825	
826	
827	

Ej.	Estructura Química
828	

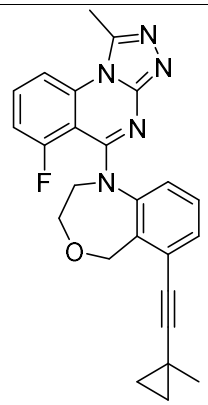
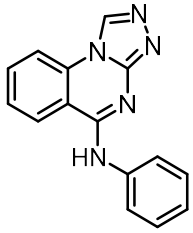
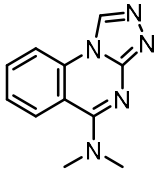
Ej.	Estructura Química
829	

Tabla 1A-1. Compuestos

Ej.	Estructura Química
3	
7	

[0178] También se encuentran dentro del alcance del presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente, en la medida en que dichos productos sean nuevos y no evidentes con respecto a la técnica anterior. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, se incluyen compuestos nuevos y no obvios producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^{3}H), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg / kg) a un animal como rata, ratón, cobaya, mono o hombre, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo

(típicamente de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a los epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, por análisis de MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

[0179] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación tiene selectividad por DGKα sobre una o más de las otras isoformas de DGK, por ejemplo, β, γ, δ, ε, ζ, η, θ, ι, y/o κ. La selectividad se puede medir mediante valores relativos en los correspondientes ensayos bioquímicos, por ejemplo, actividad para inhibir una isoforma de DGK. En algunas realizaciones, el compuesto comprende una actividad contra DGKβ, DGKγ, DGKδ, DGKε, DGKζ, DGKη, DGKθ, DGKι, y/o DGKκ, en donde el IC_{50} es mayor de aproximadamente 30 μM en un ensayo bioquímico.

[0180] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, Aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000 , aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más en una o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o más, otras isoformas de DGK que incluyen DGKβ, DGKγ, DGKδ, DGKε, DGKζ, DGKη, DGKθ, DGKι, y/o DGKκ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente

10000 veces o más sobre DGKβ y/o DGKγ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKβ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKγ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKδ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500,

aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKε. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKζ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKη. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKθ. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100,

aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKι. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una selectividad para DGKα de al menos aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 2000, aproximadamente 3000, aproximadamente 4000, aproximadamente 5000, o aproximadamente 10000 veces o más sobre DGKκ.

III. FÓRMULACIONES FARMACÉUTICAS

[0181] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una fórmulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporciona en el presente documento una fórmulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8), o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0182] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Se puede usar cualquier agente terapéutico o terapia de combinación adicional adecuada con los compuestos de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como los agentes y terapias descritos aquí.

[0183] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), or (IIc-8), y un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional es un agente anticáncer. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es independientemente un agente antineoplásico, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, quimioterapia, radioterapia o terapia de resección. En algunas realizaciones, la

composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es independientemente rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, artezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab o ipilimumab. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PD-1/PD-L1. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es una vacuna.

[0184] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional comprende una o más poblaciones de células inmunitarias, tales como células asesinas naturales (NK), células NK-T, células T, células asesinas inducidas por citocinas (CIK), células de macrófagos (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y células dendríticas (DC).

[0185] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional comprende uno o más receptores de antígenos quiméricos (CAR).

[0186] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es la composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional comprende una inmunoterapia, una terapia inmunoestimuladora, una terapia con citocinas, una terapia con quimiocinas, una terapia celular, una terapia génica o combinaciones de las mismas.

[0187] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), y un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional es un agente eficaz contra una infección viral. En algunas realizaciones, la infección viral es el VIH. En algunas realizaciones, la infección viral es el virus de la hepatitis B. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), y un agente terapéutico adicional, en el que el agente terapéutico adicional comprende una vacuna.

[0188] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para usar en el tratamiento de un cáncer.

[0189] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para usar en el tratamiento de una infección por VIH o hepatitis B.

[0190] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están formulados con vehículos y excipientes convencionales, que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las fórmulas acuosas se pueden preparar en forma estéril y pueden ser isotónicas, por ejemplo, cuando se pretenden administrar mediante una administración distinta a la oral. En algunas realizaciones, las fórmulas pueden contener opcionalmente excipientes como los expuestos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes pueden incluir, por ejemplo, ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las fórmulas varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, por ejemplo de aproximadamente 7 a aproximadamente 10.

[0191] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se administran solos. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos se administran en fórmulación farmacéuticas. En algunas realizaciones una formulación, para uso veterinario y/o humano, comprende al menos un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), o una sal, solvato, y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, tales como los ingredientes terapéuticos adicionales discutidos en el presente documento. En algunas realizaciones, los portadores son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la fórmula y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

[0192] En algunas realizaciones, las fórmulas de la divulgación incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. En algunas realizaciones, las fórmulas se presentan en forma de dosis unitaria. Las formulaciones se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y fórmulas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen, por ejemplo, un paso de asociar el ingrediente activo con un vehículo que comprende uno o más ingredientes accesorios. En algunas realizaciones, las fórmulas se preparan asociando el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, en algunas realizaciones, dando forma al producto.

[0193] Las formulaciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada una cantidad predeterminada de ingrediente activo, como un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), o

una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, un ingrediente activo se administra en forma de bolo, electuario o pasta.

[0194] Se puede preparar una tableta, por ejemplo, mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar, por ejemplo, moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse. En algunas realizaciones, las tabletas están formuladas para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas.

[0195] Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, p. Ej. boca y piel, las fórmulas se pueden aplicar como ungüento o crema tópica que contenga un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente 0.075 a aproximadamente 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 20% en incrementos de aproximadamente 0.1% p/p tal como aproximadamente 0.6% p/p, aproximadamente 0,7% p/p, etc.), tal como aproximadamente 0,2 a aproximadamente 15% p/p y tal como aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% p/p. Cuando se formula en un ungüento, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) puede emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0196] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y mezclas de los mismos. Las fórmulas tópicas pueden incluir, en algunas realizaciones, un compuesto que favorece la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

[0197] La fase aceitosa de las emulsiones puede estar constituida por ingredientes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), puede comprender, por ejemplo, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. En algunas realizaciones, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. En algunas realizaciones, una emulsión incluye tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

[0198] Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación incluyen, por ejemplo, Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

[0199] La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades deseadas. La crema puede ser un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP se pueden utilizar. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

[0200] En algunas realizaciones, la fórmulación farmacéutica de la presente comprende una combinación junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. La fórmula farmacéutica que contiene el ingrediente activo puede estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, troches, grageas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, soluciones, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar un sabor agradable. preparación. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente

aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera..

[0201] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0202] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhídrido (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0203] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0204] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

[0205] Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos compuestos parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas fórmulas también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un colorante.

[0206] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de preparaciones intravenosas o inyectables estériles, tales como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. Las preparaciones inyectables o intravenosas estériles también pueden incluir una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

[0207] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una única forma de dosificación puede variar dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a

aproximadamente 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

[0208] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo puede estar presente en tales fórmulas en una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20%, tal como aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 1,5% p/p.

[0209] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen, por ejemplo, pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, como sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

[0210] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0211] Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 micrones, tal como aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 30 o aproximadamente 35, etc., que se administra mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las fórmulas adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento del cáncer como se describe a continuación.

[0212] En algunas realizaciones, una composición inhalable comprende un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición inhalable es adecuada para tratar el cáncer. En algunas

realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables son las sales de ácidos inorgánicos, incluidas las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o fosfato. Por ejemplo, tales sales pueden causar menos irritación pulmonar en comparación con otras sales. En algunas realizaciones, se administra una composición inhalable al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 µm. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) está formulado para la administración en aerosol utilizando un nebulizador, un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) o un inhalador de polvo seco (DPI).

[0213] Los ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen nebulizadores atomizadores, de chorro, ultrasónicos, presurizados, de placa porosa vibratoria o equivalentes, incluidos los nebulizadores que utilizan tecnología de administración de aerosol adaptativa. (Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, *23* Supp 1, S1-S10). Un nebulizador de chorro utiliza presión de aire para romper una solución líquida en gotas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona con un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución a presión a través de pequeños poros para generar gotas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa vibrante utiliza una vibración rápida para cortar una corriente de líquido en tamaños de gota apropiados.

[0214] En algunas realizaciones, se administra una formulación para nebulización al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un MMAD predominantemente entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm utilizando un nebulizador capaz de aerosolizar la formulación del compuesto de Fórmula (I), (I -1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc -2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) en partículas del MMAD requerido. Para que sean terapéuticamente eficaces de forma óptima y para evitar efectos secundarios sistémicos y de las vías respiratorias superiores, la mayoría de las partículas aerosolizadas no deberían tener un MMAD superior a aproximadamente 5 µm. Si un aerosol contiene un gran número de partículas con un MMAD mayor de aproximadamente 5 µm, las partículas se depositan en las vías respiratorias superiores disminuyendo la cantidad de fármaco administrada al sitio de inflamación y broncoconstricción en el tracto respiratorio inferior. Si el MMAD del aerosol es menor de aproximadamente 1 µm, entonces las partículas pueden, en algunos casos, permanecer suspendidas en el aire inhalado y pueden exhalarse posteriormente durante la espiración.

[0215] Cuando se formula y administra de acuerdo con los métodos de la presente, la formulación de aerosol para nebulización administra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) a un objetivo terapéutico, como el sitio de un cáncer. La cantidad de fármaco administrada se puede ajustar para reflejar la eficiencia de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc- 5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8). En algunas realizaciones, una combinación de la formulación de aerosol acuoso con el atomizador, chorro, presurizado, placa porosa vibratoria o nebulizador ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 90%, tal como aproximadamente un 70% de suministro de la dosis administrada del compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc -1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc- 8) en las vías respiratorias. En algunas realizaciones, se libera de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 50% del compuesto activo. Por ejemplo, se puede administrar de aproximadamente 70 a aproximadamente 90% del compuesto activo.

[0216] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo inhalable seco. Los compuestos se administran endobronquialmente como una formulación de polvo seco para administrar de forma eficaz partículas finas de compuesto en el espacio endobronquial utilizando polvo seco o inhaladores de dosis medidas. Para entrega por DPI, el compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc) , (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8) se procesa en partículas con, predominantemente, MMAD entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm mediante molienda, secado por pulverización, procesamiento de fluidos críticos o precipitación de la solución. Los dispositivos y procedimientos de molienda de medios, molienda por chorro y secado por pulverización capaces de producir tamaños de partícula con un MMAD entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm son bien conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, se añaden excipientes al compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7), o (IIc-8) antes de procesar en partículas de los tamaños requeridos. En algunas realizaciones, los excipientes se mezclan con las partículas del tamaño requerido para ayudar en la dispersión de las partículas del fármaco, por ejemplo, utilizando lactosa como excipiente.

[0217] Las determinaciones del tamaño de partícula se realizan utilizando dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un impactador en cascada Anderson de múltiples etapas u otro método adecuado como los citados específicamente en el Capítulo 601 de la Farmacopea de los Estados Unidos como dispositivos de caracterización para aerosoles dentro de inhaladores de dosis medidas y de polvo seco.

[0218] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) se puede administrar como un polvo seco usando un dispositivo como un inhalador de polvo seco u otros dispositivos de dispersión de polvo seco. Los ejemplos no limitantes de dispositivos e inhaladores de polvo seco incluyen los descritos en US5,458,135; US5,740,794; US5775320; US5,785,049; US3,906,950; US4,013,075; US4,069,819; US4,995,385; US5,522,385; US4,668,218; US4,667,668; US4,805,811 y US5,388,572. Hay dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo dosificador en el que se coloca un depósito para el fármaco dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco a la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido de fábrica en el que cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en pequeñas partículas de MMAD desde aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 5 µm y a menudo implican la co-formulación con partículas de excipiente más grandes tales como, pero sin limitarse a, lactosa. El polvo de fármaco se coloca en la cámara de inhalación (ya sea por medición del dispositivo o por rotura de una dosis medida de fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y dentro de la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la trayectoria del polvo hacen que los agregados excipiente-fármaco se descompongan, y la masa de las partículas grandes del excipiente provoca su impacto en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas más pequeñas del fármaco se depositan profundamente en los pulmones. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando cualquier tipo de inhalador de polvo seco como se describe en este documento, en el que el MMAD del polvo seco, excluyendo cualquier excipiente, está predominantemente en el rango de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 5 µm.

[0219] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) se administra como un polvo seco utilizando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no

limitantes de inhaladores y dispositivos de dosis medidas incluyen los descritos en US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 y US6,116,234. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en el que el MMAD del polvo seco, excluyendo cualquier excipiente, está predominantemente en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 μm.

[0220] Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

[0221] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[0222] Las fórmulas se presentan en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse liofilizados requiriendo solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las fórmulas de dosificación unitaria incluyen aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

[0223] Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las fórmulas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0224] Se proporcionan además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

[0225] Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas

composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

[0226] Los compuestos de la presente se utilizan para proporcionar fórmulación farmacéutica de liberación controlada que contiene como ingrediente activo uno o más de los compuestos ("fórmulas de liberación controlada") en los que la liberación del ingrediente activo está controlada y regulada para permitir una dosificación con menor frecuencia o para mejorar la farmacocinética o perfil de toxicidad de un ingrediente activo dado.

[0227] La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, el método de administración y la fórmulación farmacéutica, y puede ser determinada por el médico utilizando estudios convencionales de escalado de dosis. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede oscilar entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg, tal como entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

IV. RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

[0228] Uno o más de los compuestos de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) (a los que se hace referencia en el presente documento como ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la ruta puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. Una ventaja de los compuestos de la presente es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

[0229] Los compuestos de la presente divulgación (también denominados en el presente documento como ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la ruta puede

variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. Una ventaja de ciertos compuestos descritos en este documento es que están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

[0230] Un compuesto de la presente divulgación se puede administrar a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en un horario diario o intermitente durante toda la vida del individuo.

[0231] La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente divulgación se puede ajustar durante el transcurso del tratamiento, según el criterio del médico que lo administra.

[0232] El compuesto se puede administrar a un individuo (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

[0233] El compuesto se puede administrar por cualquier vía y medio útiles, como por administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). Cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto pueden incluir desde aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como desde aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. día, o desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 30 mg por día, o tal como de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg por día.

[0234] Un compuesto de la presente divulgación se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto). Cantidades terapéuticamente eficaces pueden incluir desde aproximadamente 1 mg por dosis hasta aproximadamente 1000 mg por dosis, como desde aproximadamente 50 mg por dosis hasta aproximadamente 500 mg por dosis, o desde aproximadamente 100 mg por dosis hasta aproximadamente 400 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 150 mg por dosis a aproximadamente 350 mg por dosis, o tal como de aproximadamente 200 mg por dosis a

aproximadamente 300 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente divulgación son aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400 , aproximadamente 425, aproximadamente 450, aproximadamente 475 o aproximadamente 500 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente divulgación son aproximadamente 100 mg por dosis, o aproximadamente 125, aproximadamente 150, aproximadamente 175, aproximadamente 200, aproximadamente 225, aproximadamente 250, aproximadamente 275, aproximadamente 300, aproximadamente 325, aproximadamente 350, aproximadamente 375, aproximadamente 400, aproximadamente 425, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg por dosis. Se puede administrar una dosis única cada hora, diaria o semanalmente. Por ejemplo, se puede administrar una dosis única una vez aproximadamente cada 1 hora, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 12, aproximadamente 16 o una vez aproximadamente cada 24 horas. También se puede administrar una dosis única una vez aproximadamente cada 1 día, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o una vez aproximadamente cada 7 días. También se puede administrar una dosis única una vez aproximadamente cada 1 semana, aproximadamente 2, aproximadamente 3 o una vez aproximadamente cada 4 semanas. En algunas realizaciones, se puede administrar una dosis única una vez por semana. También se puede administrar una dosis única una vez al mes.

[0235] Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente divulgación son aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95 o aproximadamente 100 mg por dosis.

[0236] La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente divulgación puede determinarse según las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos o más veces al día. La administración del compuesto continúa durante el tiempo que sea necesario para tratar la enfermedad o afección. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar a un ser humano que tiene cáncer durante un período de aproximadamente 20 días a aproximadamente 180 días o, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 20 días a

aproximadamente 90 días o, por ejemplo, durante un período de tiempo. de aproximadamente 30 días a aproximadamente 60 días.

[0237] La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente divulgación seguida de un período de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto en días alternos o tres veces por semana. De nuevo, a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días, seguido de un período de aproximadamente 7 a aproximadamente 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis de el compuesto, seguido de un período posterior (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 14 días) durante el cual el paciente recibe nuevamente una dosis diaria del compuesto. Pueden repetirse periodos alternos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del compuesto, según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

[0238] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) se proporcionan agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0239] En algunas realizaciones, se proporcionan kits que comprenden un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

[0240] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

[0241] En algunas realizaciones, cuando un compuesto de la presente divulgación se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

[0242] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para la administración oral.

[0243] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0244] Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente divulgación, a menudo es deseable ralentizar la absorción de un compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo un compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de un compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las fórmulas inyectables de depósito también se preparan atrapando un compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

V. TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0245] Los compuestos de la presente divulgación y las composiciones proporcionadas en el presente documento también se usan en combinación con otros agentes terapéuticos activos. Los otros agentes terapéuticos activos pueden ser agentes anticancerosos o antivirales, por ejemplo, agentes anti-VIH o anti-virus de la hepatitis B, según sea apropiado.

A. Terapias de Combinación

1. Cáncer

[0246] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un bloqueador o inhibidor de puntos de control inmunológico inhibidor, un estimulador, agonista o activador de puntos de control inmunológico estimulante, un agente quimioterapéutico, un agente anticanceroso, un agente radioterapéutico, un agente anti-neoplásico, un agente anti-proliferación, un agente anti-angiogénico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunoterapéutico, una molécula terapéutica de unión a antígeno (anticuerpos mono y multi-específicos y fragmentos de los mismos en cualquier formato (por ejemplo, incluidos, entre otros, DARTs®, Duobodies®, BiTEs®, BiKEs, TriKEs, XmAbs®, TandAbs®, scFvs, Fabs, derivados de Fab), anticuerpos biespecíficos, miméticos de anticuerpos no inmunoglobulínicos (por ejemplo, incluidos sin limitación adnectinas, moléculas affibody, filinas, affímeros, affitinas, alfacuerpos, anticalinas, aptámeros de péptidos, proteínas de repetición de armadillo (ARM), atrímeros, avímeros, proteínas de repetición de anquirina diseñadas (DARPins®), fynomeros, knottins, péptidos de dominio Kunitz, monocuerpos y nanoCLAMP), conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), conjugado anticuerpo-péptido), un virus oncolítico, un modificador o editor de genes, una célula que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR), por ejemplo, incluyendo un agente inmunoterapéutico de células T, un agente inmunoterapéutico de células NK o un agente inmunoterapéutico de macrófagos, una célula que comprende un receptor de células T modificado (TCR-T) o cualquier combinación de los mismos.

Objetivos Ilustrativos

[0247] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, sin limitación, un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de un objetivo (por ejemplo, polipéptido o polinucleótido) que incluye, sin limitación: Abelson murino gen homólogo 1 del oncogén viral de leucemia (ABL, como ABL1), acetil-CoA carboxilasa (como ACC1/2), quinasa CDC activada (ACK, como ACK1), adenosina desaminasa, receptor de adenosina (como A2BR, A2aR, A3aR), Adenilato ciclasa, ADP ribosil ciclasa-1, receptor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), aerolisina, gen AKT1, proteína quinasa Alk-5, fosfatasa alcalina, adrenoceptor alfa 1, adrenorreceptor alfa 2, alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGpeDHidasa), proteína quinasa activada por AMP, quinasa de linfoma anaplásico (ALK, como ALK1), receptor de andrógenos, angiopoyetina (como ligando-1, ligando-2), gen de angiotensinógeno (AGT), proteína quinasa homóloga de oncogén 1 (AKT) de

timoma murino viral (como AKT1, AKT2, AKT3), gen de apolipoproteína AI (APOA1), factor inductor de apoptosis, proteína de apoptosis (como 1, 2), quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK, como ASK1), Arginase (I), Arginina deiminasa, Aromatasa , Gen homólogo de asteroide 1 (ASTE1), ataxia telangiectasia y proteína quinasa de serina/treonina relacionada con Rad 3 (ATR), proteína quinasa Aurora (como 1, 2), receptor de tirosina quinasa Axl, ligando 4-1BB (CD137L), IAP baculoviral repetición que contiene el gen 5 (BIRC5), Basigin, gen del linfoma de células B 2 (BCL2), componente 3 de unión a Bcl2, proteína Bcl2, gen BCL2L11, proteína y gen BCR (región de clúster de ruptura), adrenorreceptor beta, beta-catenina, B-antígeno de linfocitos CD19, antígeno de linfocitos B CD20, molécula de adhesión de células de linfocitos B, ligando estimulador de linfocitos B, ligando de proteína morfogenética ósea 10, modulador de ligando de proteína morfogenética ósea 9, proteína de Brachyury, receptor de bradicinina, protooncogén B-Raf (BRAF), Brc-Abl tirosina quinasa, bromodominio y dominio externo (BET) con bromodominio proteína que contiene (como BRD2, BRD3, BRD4), tirosina quinasa de Bruton (BTK), Calmodulina, proteína quinasa dependiente de calmodulina (CaMK, como CAMKII), Antígeno de testis de cáncer 2, antígeno de testis de cáncer NY-ESO-1, gen del antígeno de cáncer/testis 1B (CTAG1), receptor de cannabinoides (como CB1, CB2), anhidrasa carbónica, caseína quinasa (CK, como CKI, CKII), caspasa (como caspasa-3, caspasa-7, caspasa-9), caspasa 8 cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis Regulador similar a CASP8-FADD, proteína 15 del dominio de reclutamiento de caspasa, catepsina G, gen CCR5, quinasa activadora de CDK (CAK) , quinasa de punto de control (como CHK1, CHK2), receptor de quimiocinas (motivo CC) (como CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), receptor de quimiocinas (motivo CXC) (como CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4), ligando CC21 de quimiocinas, Receptor de colecistoquinina CCK2, Gonadotropina coriónica, c-Kit (kit de tirosina-proteína quinasa o CD117), CISH (proteína que contiene SH2 inducible por citocinas), Claudina (como 6, 18), grupo de diferenciación (CD) como CD4 , CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, receptor de ligando CD40, ligando CD40, gen CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e (CEACAM6), gen CD70, CD7 4, CD79, CD79b, gen CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, CD276; gen de clusterina (CLU), clusterina, c-Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR)), complemento C3, factor de crecimiento del tejido conectivo, subunidad 5 del signalosoma COP9, CSF-1 (receptor del factor estimulador de colonias 1), gen CSF2, CTLA -4 (proteína 4 de linfocitos T citotóxicos), proteína de dominio de lectina de tipo C 9A (CLEC9A), ciclina D1, ciclina G1, quinasas dependientes de ciclina (CDK, como CDK1, CDK12, CDK1B, CDK2-9), ciclooxigenasa (como COX1, COX2), gen CYP2B1, puercoespín de cisteína palmitoiltransferasa, citocromo P450 11B2, citocromo P450 17,

citocromo P450 17A1, citocromo P450 2D6, citocromo P450 3A4, citocromo P450 reductasa, señalización de citoquina-3, citocromo P450 reductasa, señalización de citoquina-3 isocitrato deshidrogenasa, citosina desaminasa, citosina ADN metiltransferasa, proteína 4 de linfocitos T citotóxicos, gen DDR2, helicasa 6 DEAD-box (DDX6), receptor de muerte 5 (DR5, TRAILR2), receptor de muerte 4 (DR4, TRAILR1), Delta- como ligando de proteína (como 3, 4), desoxirribonucleasa, enzimas desubiquitinantes (DUB), Dickkop ligando f-1, dihidrofolato reductasa (DHFR), dihidropirimidina deshidrogenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa, dipeptidil peptidasa IV, receptor de dominio de discoidina (DDR, como DDR1), diacilglicerol quinasa zeta (DGKZ), proteína de unión al ADN (como HU-beta), proteína dependiente de ADN quinasa, ADN girasa, ADN metiltransferasa, ADN polimerasa (como alfa), ADN primasa, dUTP pirofosfatasa, L-dopacromo tautomerasa, ubiquitina-proteína ligasa E3 (como RNF128, CBL-B), proteína 4 similar a microtúbulos de equinodermo, tirosina EGFR receptor de quinasa, elastasa, factor de elongación 1 alfa 2, factor de elongación 2, endoglina, endonucleasa, aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP, como ERAP 1, ERAP2), Endoplasmina, endosialina, endostatina, endotelina (como ET-A, ET-B), potenciador de zeste homólogo 2 (EZH2), efrina (EPH) tirosina quinasa (como Epha3, Ephb4), ligando de efrina B2, factor de crecimiento epidérmico, Receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Epigen, Molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM), Erb-b2 (homólogo 2 del oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2) receptor de tirosina quinasa, Erb- receptor de tirosina quinasa b3, receptor de tirosina quinasa Erb-b4, E-selectina, estradiol 17 beta deshidrogenasa, receptor de estrógeno (como alfa, beta), receptor relacionado con estrógeno, gen del factor de iniciación de la traducción eucariota 5A (EIF5A), exportina 1, señal extracelular quinasa relacionada (como 1, 2), quinasas reguladas por señal extracelular (ERK), factor prolil hidroxilasa inducible por hipoxia (HIF-PH o EGLN), factor (como Xa, VIIa), receptor farnesoide x (FXR), Fas ligando, ácido graso sintasa (FASN), ferritina, ligando FGF-2, ligando FGF-5, crecimiento de fibroblastos factor (FGF, como FGF1, FGF2, FGF4), fibronectina, quinasa de adhesión focal (FAK, como FAK2), folato hidrolasa antígeno de membrana específico de la próstata 1 (FOLH1), receptor de folato (como alfa), folato, transportador de folato 1, tirosina quinasa FYN, enzima de escisión de aminoácidos básicos emparejados (FURIN), beta-glucuronidasa, galactosiltransferasa, galectina-3, ganglióside GD2, glucocorticoide, receptor GITR de proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides, glutamato carboxipeptidasa II, glutamina S- transferasa P, glucógeno sintasa quinasa (GSK, como 3-beta), Glypican 3 (GPC3), hormona liberadora de gonadotropinas (GNRH), receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) ligando, proteína 2 unida al receptor del

factor de crecimiento (GRB2), proteína de unión a calcio Grp78 (proteína regulada por glucosa de 78 kDa), chaperona molecular gen groEL2, hemo oxigenasa 1 (HO1), hemo oxigenasa 2 (HO2), proteína de choque térmico (como como 27, 70, 90 alfa, beta), gen de proteína térmica, receptor de enterotoxina termoestable, proteína Hedgehog, heparanasa, factor de crecimiento de hepatocitos, proteína de asociación 2 de HERV-H LTR, hexosa quinasa, receptor de histamina H2, histona metiltransferasa (DOT1L), histona desacetilasa (HDAC, como 1, 2, 3) , 6, 10, 11), histona H1, histona H3, antígeno HLA clase I (A-2 alfa), antígeno HLA clase II, antígeno HLA clase I alfa G (HLA-G), HLA no clásico, proteína Homeobox NANOG , Gen HSPB1, antígeno leucocitario humano (HLA), proteína del virus del papiloma humano (como E6, E7), ácido hialurónico, hialuronidasa, factor alfa inducible por hipoxia-1 (HIF1α), gen de la transcripción expresada materna impresa (H19), proteína activada por mitógenos quinasa 1 (MAP4K1), tirosina-proteína quinasa HCK, I-Kappa-B quinasa (IKK, como IKKbe), IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-12, gen IL-12, IL-15, IL -17, gen de IL-2, subunidad alfa del receptor de IL-2, IL-2, receptor de IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, inmunoglobulina (como G, G1, G2, K, M), receptor de inmunoglobulina Fc, receptor de inmunoglobulina gamma Fc (s uch como I, III, IIIA), indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO, como IDO1 e IDO2), inhibidor de indoleamina pirrol 2,3-dioxigenasa 1, receptor de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina (como 1, 2) , Integrina alfa-4/beta-1, integrina alfa-4/beta-7, Integrina alfa-5/beta-1, Integrina alfa-V/beta-3, Integrina alfa-V/beta-5, Integrina alfa-V/beta-6, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), interferón (como alfa, alfa 2, beta, gamma), proteína inducible por interferón ausente en el melanoma 2 (AIM2), receptor de interferón tipo I, ligando de interleucina 1, interleucina 13 receptor alfa 2, ligando de interleucina 2, quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK4), interleucina-2, ligando de interleucina-29, interleucina 35 (IL-35), isocitrato deshidrogenasa (como IDH1, IDH2), quinasa de Janus (JAK, como JAK1, JAK2), quinasa terminal Jun N, gen de peptidasa 3 relacionada con calicreína (KLK3), receptor similar a Ig de células asesinas, receptor de dominio de inserción de quinasa (KDR), proteína similar a kinesina KIF11, oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten homol og (KRAS) gen, Kisspeptin (KiSS-1) receptor, KIT gen, v-kit Hardy-Zuckerman 4 homólogo del oncogén viral del sarcoma felino (KIT) tirosina quinasa, lactoferrina, lanosterol-14 desmetilasa, proteína relacionada con el receptor de LDL-1, leucocitos Subfamilia del receptor tipo inmunoglobulina B miembro 1 (ILT2), Subfamilia del receptor tipo inmunoglobulina leucocitaria B miembro 2 (ILT4), Leucotrieno A4 hidrolasa, Listeriolisina, L-Selectina, Receptor de hormona luteinizante, Liasa, proteína del gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3), Antígeno de linfocitos 75, Receptor de antígeno 3 de función de linfocitos, Proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK), Linfotactina, Lyn (Lck/Yes novel) tirosina quinasa, lisina desmetilasas (como KDM1, KDM2,

KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), receptor de lisofosfatidato-1, gen de familia de proteínas de membrana asociada a lisosomas (LAMP), homólogo 2 de lisil oxidasa, proteína lisil oxidasa (LOX), 5-lipoxigenasa (5-LOX), progenitor quinasa hematopoyético 1 (HPK1), gen del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (MET), ligando del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), Hecho inhibidor de la migración de macrófagos, gen MAGEC1, gen MAGEC2, proteína de la bóveda principal, proteína quinasa activada por MAPK (como MK2), receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas, metaloproteasa de matriz (MMP, como MMP2, MMP9), proteína de diferenciación Mcl-1, proteína de unión a p53 Mdm2, proteína Mdm4, antígeno de melanoma Melan-A (MART-1), proteína de melanocitos Pmel 17, ligando de hormona estimulante de melanocitos, gen de la familia de antígenos de melanoma A3 (MAGEA3), antígeno asociado al melanoma (como 1, 2, 3, 6), amina oxidasa de cobre de membrana, mesotelina, tirosina quinasa MET, receptor 1 de glutamato metabotrópico, metaloreductasa STEAP1 (seis antígeno epitelial transmembrana de la próstata 1), metastina, metionina aminopeptidasa-2, metiltransferasa, 3 cetoacil CoA tiolasa mitocondrial, proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), proteína MEK activada por mitógenos, MEK1, MEK2), mTOR (objetivo mecanístico de rapamicina (serina/treonina quinasa), complejo mTOR (como 1,2), mucina (como 1, 5A, 16), homólogo mut T (MTH, como MTH1), Proteína del protooncogén Myc, gen de la leucemia de células mieloides 1 (MCL1), proteína sustrato rico en alanina miristoilada de proteína quinasa C (MARCKS), NAD ADP ribosiltransferasa, receptor de péptido natriurético C, molécula de adhesión celular neural 1, receptor de neuroquinina 1 (NK1), Receptor de neuroquinina, neuropilina 2, proteína activadora NF kappa B, quinasa relacionada con NIMA 9 (NEK9), óxido nítrico sintasa, receptor de células NK, receptor NK3, receptor NK activador NKG2 AB, moduladores de NLRP3 (proteína 3 del dominio NACHT LRR PYD), transportador de noradrenalina, Notch (como el receptor Notch-2, receptor Notch-3, receptor Notch-4), factor 2 relacionado con eritroide nuclear 2, factor nuclear (NF) kappa B, nucleolina, nucleofosmina, nucleofosmina-linfoma quinasa anaplásico (NPM-ALK), 2 oxoglutarato deshidrogenasa, 2,5- oligoadenilato sintetasa, O-metilguanina ADN metiltransferasa, receptor opioide (como delta), ornitina descarboxilasa, orotato fosforribosiltransferasa, receptor de hormonas nucleares huérfanas NR4A1, osteocalcina, factor de diferenciación de osteoclastos, receptor de factor de osteopontina F, necFamilrosis 4 (TNF) o CD134), proteína P3, quinasa p38, quinasa MAP p38, proteína supresora de tumores p53, ligando de hormona paratiroidea, receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR, tales como alfa, delta, gamma), P-glicoproteína (como 1), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), fosfoinositido-3 quinasa (PI3K como alfa, delta, gamma), fosforilasa quinasa (PK), gen PKN3, factor de crecimiento de placenta, factor de

crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, como alfa, beta), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, como alfa, beta), transportador de resistencia a fármacos pleiotrópicos, Plexina B1, gen PLK1, quinasa tipo polo (PLK), Quinasa tipo polo 1, poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP, como PARP1, PARP2 y PARP3, PARP7 y mono-PARP), antígeno expresado preferentemente en el gen del melanoma (PRAME), proteína de unión a prenilo (PrPB), factor de transcripción probable PML, receptor de progesterona, muerte celular programada 1 (PD-1), inhibidor del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), gen de prosaposina (PSAP), receptor de prostanoides (EP4), prostaglandina E2 sintasa, antígeno específico de próstata, fosfatasa de ácido prostático, proteasoma, proteína E7, proteína farnesiltransferasa, proteína quinasa (PK, como A, B, C), proteína tirosina quinasa, proteína tirosina fosfatasa beta, protooncogén serina/treonina-proteína quinasa (PIM, como PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-Selectina, purina nucleósido fosforilasa, ligando del receptor purinérgico P2X canal iónico cerrado 7 (P2X7), piruvato deshidrogenasa (PDH), piruvato deshidrogenasa quinasa, piruvato quinasa (PYK), 5-alfa-reductasa, proteína quinasa Raf (como 1, B), gen RAF1, gen Ras, GTPasa Ras, Gen RET, receptor de tirosina quinasa Ret, proteína asociada al retinoblastoma, receptor de ácido retinoico (como gamma), receptor de retinoide X, Rheb (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) GTPasa, proteína quinasa 2 asociada a Rho (homólogo de Ras), ribonucleasa, ribonucleótido reductasa (como subunidad M2), proteína ribosomal quinasa S6, ARN polimerasa (como I, II), tirosina quinasa de Ron (Recepteur d'Origine Nantais), gen ROS1 (protooncogén 1 de ROS, receptor de tirosina quinasa), tirosina quinasa de Ros1, Factor de transcripción 3 relacionado con runt, gamma-secretasa, proteína de unión a calcio S100 A9, Sarco en ATPasa de calcio doplásmico, segunda proteína activadora de caspasas derivada de mitocondrias (SMAC), proteína 2 relacionada con frizzled secretada, fosfolipasa A2 secretada, semaforina-4D, serina proteasa, serina/treonina quinasa (STK), serina/treonina-proteína quinasa (TBK, como TBK1), transducción y transcripción de señales (STAT, como STAT-1, STAT-3, STAT-5), molécula de activación linfocítica de señalización (SLAM) miembro 7 de la familia, antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata (STEAP) gen, ligando de citocina SL, receptor suavizado (SMO), cotransportador de yoduro de sodio, cotransportador de fosfato de sodio 2B, receptor de somatostatina (como 1, 2, 3, 4, 5), proteína Sonic Hedgehog, Son of sevenless (SOS), proteína específica 1 (Sp1) factor de transcripción, esfingomielina sintasa, esfingosina quinasa (como 1, 2), receptor 1 de esfingosina-1-fosfato, tirosina quinasa del bazo (SYK), gen SRC, tirosina quinasa Src, estabilina-1 (STAB1), Gen STAT3, esteroide sulfatasa, receptor estimulador de genes de interferón (STING), estimulador o de la proteína de los genes del interferón, ligando del factor 1 derivado de células estromales, SUMO (modificador pequeño similar a la ubiquitina), Superóxido dismutasa,

supresor de moduladores de señalización de citocinas (SOCS), proteína Survivina, sinapsina 3, sindecan-1, sinucleína alfa, glucoproteína de superficie de células T CD28, quinasa de unión a tanque (TBK), gen de la subunidad B de factor de ARN polimerasa I asociado a la proteína de unión a caja TATA (TAF1B), cadena zeta de la glicoproteína CD3 de células T, antígeno de diferenciación de células T CD6, inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene-3 (TIM-3), glicoproteína de superficie de células T CD8, proteína tirosina quinasa Tec , Receptor de tirosina quinasa Tek, telomerasa, gen de transcriptasa inversa de telomerasa (TERT), Tenascina, Exonucleasa de reparación de tres primarios 1 (TREX1), Exonucleasa de reparación de tres primarios 2 (TREX2), Receptor de trombopoyetina, Timidina quinasa, Timidina fosforilasa, Timidilato sintasa, Timosina (como alfa 1), receptor de hormona tiroidea, receptor de hormona estimulante de tiroides, factor tisular, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF, proteína de dominio de muerte asociada a TNFR1, receptor de ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), gen TNFSF11, Gen TNFSF9, receptor tipo Toll (TLR como 1-13), topoisomerasa (como I, II, III), factor de transcripción, transferasa, transferrina (TF), factor de crecimiento transformante alfa (TGFα), factor de crecimiento transformante beta (TGFB) e isoformas del mismo, ligando TGF beta 2, factor de crecimiento transformante TGF-β receptor quinasa, transglutaminasa, proteína asociada a la translocación, glucoproteína transmembrana NMB, transductor de señal de calcio Trop-2, gen de la glucoproteína trofoblasto (TPBG), glucoproteína trofoblasto, receptor de quinasa del receptor de tropomiosina (Trk) (como TrkA, TrkB, TrkC), triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO), triptófano 5-hidroxilasa, tubulina, factor de necrosis tumoral (TNF, como alfa, beta), receptor del factor de necrosis tumoral 13C, locus de progresión tumoral 2 (TPL2), gen de la proteína tumoral 53 (TP53), gen del candidato supresor tumoral 2 (TUSC2), neoantígenos específicos de tumor, tirosinasa, tirosina hidroxilasa, tirosina quinasa (TK), receptor de tirosina quinasa, tirosina quinasa con inmunoglobulina similar y dominios similares a EGF (TIE), inhibidor de tirosina proteína quinasa ABL1, ubiquitina, ubiquitina carboxil hidrolasa isoenzima L5, ubiquitina tioesterasa-14, enzima conjugadora de ubiquitina E2I (UBE2I, UBC9), proteasa 7 de procesamiento específico de ubiquitina (USP7), activador de urea-Ureasa , Uteroglobina, vainilloide VR1, proteína de adhesión de células vasculares 1, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), supresor de Ig de dominio V de la activación de células T (VISTA), receptor VEGF-1, receptor VEGF-2, receptor VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, Vimentina, Receptor de vitamina D3, Proto-oncogén tirosina-proteína quinasa, Mer (Moduladores del receptor de tirosina quinasa Mer), YAP(Moduladores de proteínas asociados a Yes)es, Proteína quinasa Wee-1, Síndrome de Werner RecQ Como la helicasa (WRN), el antígeno tumoral 1 de Wilms, la proteína tumoral de Wilms, el dominio WW que contiene la

proteína reguladora de la transcripción 1 (TAZ), el inhibidor de la proteína de la apoptosis ligado al cromosoma X, el factor de transcripción de la proteína del dedo de zinc o cualquier combinación de los mismos.

Mecanismos de Acción Ilustrativos

[0248] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden clasificarse por su mecanismo de acción en, por ejemplo, los siguientes grupos:

[0249] agentes antimetabolitos/anticancerígenos, como los análogos de pirimidina floxuridina, capecitabina, citarabina, CPX-351 (citarabina liposomal, daunorrubicina) y TAS-118;

[0250] Antagonistas de los adrenorreceptores alfa 1/alfa 2, como el clorhidrato de fenoxibenzamina (inyectable, feocromocitoma);

[0251] Antagonistas de los receptores de andrógenos, como nilutamida;

[0252] anticuerpos anti-cadherina, como HKT-288;

[0253] anti repetición rica en leucina que contiene 15 anticuerpos (LRRC15), como ABBV-085. ARGX-110;

[0254] bloqueadores de los receptores de angiotensina, donantes de óxido nítrico;

[0255] oligonucleótidos antisentido, como AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (prexigebersen), IONIS-STAT3-2.5Rx;

[0256] anticuerpos anti-angiopoyetina (ANG)-2, como MEDI3617 y LY3127804;

[0257] anticuerpos anti-ANG-1/ANG-2, como AMG-780;

[0258] anticuerpos anti-CSF1R, como emactuzumab, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab);

[0259] anticuerpos anti-endoglina, como TRC105 (carotuximab);

[0260] anticuerpos anti-ERBB, como CDX-3379, HLX-02, seribantumab;

[0261] anticuerpos anti-HER2, como HERCEPTIN® (trastuzumab), trastuzumab biosimimar, margetuximab, MEDI4276, BAT-8001, Pertuzumab (Perjeta), RG6264, ZW25 (un anticuerpo biespecífico dirigido a HER2 dirigido a los dominios extracelulares 2 y 4; Cancer Discov. Enero de 2019; 9(1):8; PMID: 30504239);

[0262] anticuerpos anti-HLA-DR, como IMMU-114;

[0263] anticuerpos anti-IL-3, como JNJ-56022473;

[0264] Anticuerpos del miembro 18 de la superfamilia del receptor anti-TNF (TNFRSF18, GITR; ID de Gen de NCBI: 8784), tales como MK-4166, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN- 323; y los descritos, por ejemplo, en los Nos, de Publicaciones de Patentes Internacionales WO 2017/096179, WO 2017/096276, WO 2017/096189; y WO 2018/089628;

[0265] anticuerpos anti-EphA3, como KB-004;

[0266] anticuerpos anti-CD37, como otlertuzumab (TRU-016);

[0267] anticuerpos anti-FGFR-3, como LY3076226, B-701;

[0268] anticuerpos anti-FGFR-2, como GAL-F2;

[0269] anticuerpos anti-C5, como ALXN-1210;

[0270] anticuerpos anti-EpCAM, como VB4-845;

[0271] anticuerpos anti-CEA, como RG-7813;

[0272] anticuerpos CD66C), como BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6);

[0273] anticuerpos anti-GD2, como APN-301;

[0274] anticuerpos anti-interleucina-17 (IL-17), como CJM-112;

[0275] anticuerpos anti-interleucina-1 beta, como canakinumab (ACZ885), VPM087;

[0276] anticuerpos anti-anhidrasa carbónica 9 (CA9, CAIX), como TX-250;

[0277] anticuerpos anti-CD38, como isatuximab, MOR-202, TAK-079;

[0278] anti-CD38-attenukina, como TAK573;

[0279] anticuerpos anti-Mucina 1 (MUC1), como gatipotuzumab, Mab-AR-20.5;

[0280] anticuerpos anti-CD33, como IMGN-779;

[0281] anticuerpos anti-KMA, como MDX-1097;

[0282] anticuerpos anti-CD55, como PAT-SC1;

[0283] anticuerpos anti-c-Met, como ABBV-399;

[0284] anti-PSMA antibodies, como ATL-101;

[0285] anticuerpos anti-CD100, como VX-15;

[0286] anticuerpos anti-EPHA3, como fibatuzumab;

[0287] anticuerpos anti-APRIL, como BION-1301;

[0288] Anticuerpos anti-proteína de activación de fibroblastos (FAP)/IL-2R, como RG7461;

[0289] anticuerpos anti-proteína de activación de fibroblastos (FAP)/TRAIL-R2, como RG7386;

[0290] anticuerpos anti-fucosil-GM1, como BMS-986012;

[0291] anticuerpos anti-IL-8 (interleucina-8), como HuMax-Inflam;

[0292] inhibidores anti-miostatina, como landogrozumab;

[0293] anticuerpos anti-ligando 3 de proteína similar a delta (DDL3), como rovalpituzumab tesirina;

[0294] anticuerpos anti-DLL4 (ligando 4 similar al delta), como demcizumab;

[0295] anticuerpos anti-clusterina, como AB-16B5;

[0296] anticuerpos anti-Ephrin-A4 (EFNA4), como PF-06647263;

[0297] anticuerpos anti-RANKL, como denosumab;

[0298] anticuerpos anti-mesotelina, como BMS-986148, Anti-MSLN-MMAE;

[0299] anticuerpos contra el cotransportador de fosfato de sodio 2B (NaP2B), como lifastuzumab

[0300] anticuerpos anti-TGFb, como SAR439459;

[0301] Anticuerpos anti-factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como ABBV-151, LY3022859, NIS793, XOMA 089;

[0302] análogos de purina, antagonistas de folato (como pralatrexato), cladribina, pentostatina, fludarabina e inhibidores relacionados;

[0303] Agentes antiproliferativos/antimitóticos que incluyen productos naturales, como alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina) y disruptores de microtúbulos como taxano (paclitaxel, docetaxel), vinblastina, nocodazol, epotilonas, vinorelbina (NAVELBINE®) y epipodofilotoxinas (etoposida, teniposida);

[0304] Agentes que dañan el ADN, tales como actinomicina, amsacrina, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida (CYTOXAN®), dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, DEBDOX, epirrubicina, iposfamida, melfalán, mercloretamina, mitomicina C, mitoxantrona, nitrosourea, procarbazina, taxol, Taxotere, teniposida, etoposida y trietilentiofosforamida;

[0305] Agentes hipometilantes del ADN, como guadecitabina (SGI-110), ASTX727;

[0306] antibióticos como dactinomicina, daunorubicina, doxorrubicina, idarubicina, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina);

[0307] enzimas como la L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina;

[0308] Oligonucleótidos de ADNi que se dirigen a Bcl-2, tales como PNT2258; agentes que activan o reactivan el virus de inmunodeficiencia humana latente (VIH), como el panobinostat y la romidepsina;

[0309] estimuladores de asparaginasa, como crisantaspasa (Erwinase®) y GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargasa pegol, pegaspargasa;

[0310] inhibidores de pan-Trk, ROS1 y ALK, como entrectinib, TPX-0005;

[0311] Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), como alectinib, ceritinib, alecensa (RG7853), ALUNBRIG® (brigatinib);

[0312] agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, como ciclofosfamida de mostaza nitrogenada y análogos (por ejemplo, melfalán, clorambucil, hexametilmelamina, tiotepa), alquilnitrosoureas (por ejemplo, carmustina) y análogos, estreptozocina y triazenos (por ejemplo, dacarbazina);

[0313] antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos, como análogos del ácido fólico (metotrexato);

[0314] complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, oxiloplatinim y carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano y aminoglutetimida;

[0315] hormonas, análogos de hormonas (por ejemplo, estrógeno, tamoxifeno, goserelina, bicalutamida y nilutamida) e inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, letrozol y anastrozol);

[0316] agentes antiplaquetarios; anticoagulantes como heparina, sales de heparina sintética y otros inhibidores de la trombina;

[0317] agentes fibrinolíticos como el activador del plasminógeno tisular, estreptoquinasa, uroquinasa, aspirina, dipiridamol, ticlopidina y clopidogrel;

[0318] agentes antimigratorios; agentes antisecretores (por ejemplo, breveldina);

[0319] inmunosupresores, como tacrolimus, sirolimus, azatioprina y micofenolato;

[0320] inhibidores del factor de crecimiento e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular;

[0321] inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, como FPA14;

[0322] Estimuladores de proteína quinasa activada por AMP, como clorhidrato de metformina;

[0323] Inhibidores de ADP ribosil ciclasa-1, como daratumumab (DARZALEX®);

[0324] Estimuladores de la proteína 15 del dominio de reclutamiento de caspasa, como mifamurtida (liposomal);

[0325] Antagonistas de quimiocinas CCR5, como MK-7690 (vicriviroc);

[0326] Inhibidores de la proteína quinasa CDC7, como TAK-931;

[0327] Inhibidores de la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol, como ODM-209;

[0328] Inhibidores de dihidropirimidina deshidrogenasa/orotato fosforribosiltransferasa, como cefesona (tegafur + gimeracilo + oteracilo de potasio);

[0329] Inhibidores de la ADN polimerasa/ribonucleótido reductasa, como clofarabina;

[0330] Oligonucleótidos de interferencia de ADN, como PNT2258, AZD-9150;

[0331] Moduladores del receptor de estrógeno, como bazedoxifeno;

[0332] Agonistas del receptor de estrógeno/antagonistas del receptor de progesterona, como TRI-CYCLEN LO (noretindrona + etinilestradiol);

[0333] Moduladores alfa del antígeno A-2 HLA de clase I, como FH-MCVA2TCR;

[0334] Moduladores del antígeno del melanoma del antígeno A-2 alfa/MART-1 de HLA clase I, como las PBMC diseñadas por TCR MART-1 F5;

[0335] Factores estimulantes de colonias de granulocitos humanos, como PF-06881894;

[0336] Agonistas del receptor de GNRH, como acetato de leuprorelina, depósito de liberación sostenida de acetato de leuprorelina (ATRIGEL), pamoato de triptorelina, acetato de goserelina;

[0337] Antagonistas del receptor de GNRH, como elagolix, relugolix, degarelix;

[0338] Moduladores de endoplasmina, como anlotinib;

[0339] Inhibidores de ATPasa H+ K+, como omeprazol, esomeprazol;

[0340] Moduladores ICAM-1/CD55, como cavatak (V-937);

[0341] Moduladores IL-15/IL-12, como SAR441000;

[0342] Inhibidores de la interleucina 23A, como guselkumab;

[0343] Inhibidores de la histona desmetilasa 1 específica de lisina, como CC-90011;

[0344] IL-12 Mrna, como MEDI1191;

[0345] Moduladores RIG-I, como RGT-100;

[0346] Moduladores NOD2, como SB-9200 e IR-103.

[0347] Agonistas del receptor de progesterona, como levonorgestrel;

[0348] Moduladores del cerebro de proteínas, como CC-92480, CC-90009;

[0349] Moduladores de proteínas cerebrales/inhibidores de proteínas de unión a ADN Ikaros/inhibidores de proteínas de unión a dedos de zinc Aiolos, como iberdomida;

[0350] Moduladores del receptor de retinoides X, como alitretinoína, bexaroteno (formulación oral);

[0351] Inhibidores de la quinasa RIP-1, como GSK-3145095;

[0352] degradadores selectivos del receptor de estrógeno, como AZD9833;

[0353] Inhibidores de SUMO, como TAK-981;

[0354] Agonistas del receptor de trombopoyetina, como eltrombopag;

[0355] Agonistas del receptor de la hormona tiroidea, como levotiroxina sódica;

[0356] Agonistas de TNF, como tasonermina;

[0357] Inhibidores del sustrato 1 de tirosina fosfatasa, como CC-95251;

[0358] Inhibidores de HER2, como neratinib, tucatinib (ONT-380);

[0359] Inhibidores de EGFR/ErbB2/Ephb4, como tesevatinib;

[0360] Inhibidores de EGFR/HER2, como TAK-788;

[0361] Inhibidores del receptor de tirosina quinasa de la familia EGFR, como DZD-9008

[0362] Inhibidores de EGFR / ErbB-2, como varlitinib;

[0363] Inhibidores selectivos de EGFR mutantes, como PF-06747775, EGF816 (nazartinib), ASP8273, ACEA-0010, BI-1482694;

[0364] inhibidores de epha2, como MM-310;

[0365] inhibidores de la proteína polycomb (EED), como MAK683;

[0366] Inhibidor de DHFR/modulador del transportador de folato 1/antagonista del receptor de folato, como pralatrexato;

[0367] inhibidores de DHFR/GAR transformilasa/timidilato sintasa/transferasa, como pemetrexed disódico;

[0368] Inhibidores de la quinasa MAP p38, como ralimetinib;

[0369] Inhibidores de PRMT, como MS203, PF-06939999, GSK3368715, GSK3326595;

[0370] Inhibidores de la esfingosina quinasa 2 (SK2), como opaganib;

[0371] Estimuladores nucleares del factor 2 relacionados con el eritroide 2, como omaveloxolona (RTA-408);

[0372] Inhibidores de la quinasa del receptor de tropomiosina (TRK), como LOXO-195, ONO-7579;

[0373] Inhibidores de mucina 1, como GO-203-2C;

[0374] Inhibidores de proteínas MARCKS, como BIO-11006;

[0375] Antagonistas de folato, como arfolitixorina;

[0376] Inhibidores de galectina-3, como GR-MD-02;

[0377] Inhibidores fosforilados de P68, como RX-5902;

[0378] Moduladores de CD95/TNF, como ofranergene obadenovec;

[0379] inhibidores de la quinasa pan-PIM, como INCB-053914;

[0380] Estimuladores del gen IL-12, como EGEN-001, tavokinogene telseplasmid;

[0381] Inhibidores de la proteína de choque térmico HSP90, como TAS-116, PEN-866;

[0382] Antagonistas de VEGF/HGF, como MP-0250;

[0383] Inhibidores del ligando de VEGF, como el biosimilar de bevacizumab;

[0384] Antagonistas del receptor de VEGF/inhibidores del ligando de VEGF, como ramucirumab;

[0385] Antagonistas del receptor VEGF-1/VEGF-2/VEGF-3; como fruquintinib;

[0386] Moduladores del receptor de VEGF-1/VEGF-2, como la vacuna de péptido de epítopo restringido HLA-A2402/HLA-A0201;

[0387] Inhibidor del ligando del factor de crecimiento placentario/inhibidor del ligando VEGF-A, como aflibercept;

[0388] Inhibidores de la tirosina quinasa SYK/JAK tirosina quinasa, como ASN-002;

[0389] Inhibidores del receptor de tirosina quinasa Trk, como el sulfato de larotrectinib;

[0390] Inhibidores de la quinasa JAK3/JAK1/TBK1, como CS-12912;

[0391] Antagonista de IL-24, como AD-IL24;

[0392] Moduladores de NLRP3 (proteína 3 del dominio NACHT LRR PYD), como BMS-986299;

[0393] Agonistas de RIG-I, como RGT-100;

[0394] Estimuladores de aerolisina, como topsalisina;

[0395] Inhibidores de la P-glicoproteína 1, como HM-30181A;

[0396] Antagonistas de CSF-1, como ARRY-382, BLZ-945;

[0397] Inhibidores de CCR8, como I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;

[0398] anticuerpos anti-mesotelina, como SEL-403;

[0399] Estimuladores de timidina quinasa, como aglatimagene besadenovec;

[0400] Inhibidores de la quinasa 1 tipo polo, como PCM-075, onvansertib;

[0401] Inhibidores de NAE, como pevonedistat (MLN-4924), TAS-4464;

[0402] Moduladores de la vía pleiotrópica, como avadomida (CC-122);

[0403] Inhibidores de la proteína 1 de unión a proteínas amiloides/moduladores de ubiquitina ligasa, como pevonedistat;

[0404] Inhibidores de FoxM1, como tioestreptona;

[0405] Inhibidores de UBA1, como TAK-243;

[0406] Inhibidores de la tirosina quinasa Src, como VAL-201;

[0407] Inhibidores de VDAC/HK, como VDA-1102;

[0408] Inhibidores de elf4a, como rohinitib, eFT226;

[0409] Estimuladores del gen TP53, como ad-p53;

[0410] Agonistas del receptor del ácido retinoico, como tretinoína;

[0411] Inhibidores del receptor alfa del ácido retinoico (RARα), como SY-1425;

[0412] Inhibidores de SIRT3, como YC8-02;

[0413] Inhibidores del ligando del factor 1 derivado de células estromales, como pegol olaptesed (NOX-A12);

[0414] Moduladores del receptor de IL-4, como MDNA-55;

[0415] Estimuladores de arginasa-I, como pegzilarginasa;

[0416] Inhibidores de la topoisomerasa I, como hidrocloruro de irinotecán, Onivyde;

[0417] Inhibidor de la topoisomerasa I/inhibidores del factor 1 alfa inducible por hipoxia, como PEG-SN38 (firtecan pegol);

[0418] Inhibidores del factor 1 alfa inducible por hipoxia, como PT-2977, PT-2385;

[0419] Agonistas de CD122 (receptor de IL-2), como proleucina (aldesleucina, IL-2); IL-2 pegilada (por ejemplo, NKTR-214); variantes modificadas de IL-2 (por ejemplo, THOR-707);

[0420] TLR7/TLR8 agonist, como NKTR-262;

[0421] Agonistas de TLR7, como DS-0509, GS-9620, LHC-165, TMX-101 (imiquimod);

[0422] Estimuladores de la proteína supresora de tumores p53 como kevetrina;

[0423] Inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm4/Mdm2, como ALRN-6924;

[0424] inhibidores de la proteína del huso de la cinesina (KSP), como filanesib (ARRY-520);

[0425] Inhibidores de la proteína de fusión CD80-fc, como FPT-155;

[0426] Inhibidores de menina y leucemia de linaje mixto (MLL) como KO-539;

[0427] Agonistas del receptor x del hígado, como RGX-104;

[0428] Agonistas de IL-10, como Pegilodecakin (AM-0010);

[0429] Inhibidores de VEGFR/PDGFR, como vorolanib;

[0430] Inhibidores de IRAK4, como CA-4948;

[0431] anticuerpos anti-TLR-2, como OPN-305;

[0432] Moduladores de calmodulina, como CBP-501;

[0433] Antagonistas del receptor de glucocorticoides, como relacorilant (CORT-125134);

[0434] Segundo inhibidor de la proteína activadora de caspasas (SMAC) derivado de mitocondrias, como BI-891065;

[0435] Moduladores de lactoferrina, como LTX-315;

[0436] inhibidores del protooncogén KIT, receptor de tirosina quinasa (KIT), como PLX-9486;

[0437] antagonistas/inhibidores específicos de mutantes del receptor tirosina quinasa (KIT), receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA)/protooncogén KIT, como BLU-285, DCC-2618;

[0438] Inhibidores de la exportina 1, como eltanexor;

[0439] Inhibidores del gen CHST15, como STNM-01;

[0440] Antagonista del receptor de somatostatina, como OPS-201;

[0441] Estimuladores de genes CEBPA, como MTL-501;

[0442] Moduladores del gen DKK3, como MTG-201;

[0443] Inhibidores de quimiocinas (CXCR1/CXCR2), como SX-682;

[0444] inhibidores de p70s6k, como MSC2363318A;

[0445] inhibidores de la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2), como M8891, APL-1202;

[0446] inhibidores de la arginina N-metiltransferasa 5, como GSK-3326595;

[0447] Moduladores de CD71, como CX-2029 (ABBV-2029);

[0448] Inhibidores de ATM (ataxia telangiectasia), como AZD0156, AZD1390;

[0449] Inhibidores de CHK1, como GDC-0575, LY2606368 (prexasertib), SRA737, RG7741 (CHK1/2);

[0450] Antagonistas de CXCR4, como BL-8040, LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, X4P-001-IO, Plerixafor;

[0451] Inhibidores de EXH2, como GSK2816126;

[0452] Inhibidores de KDM1, como ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;

[0453] Antagonistas de CXCR2, como AZD-5069;

[0454] Anticuerpos GM-CSF, como lenzilumab;

[0455] Inhibidores de proteína quinasa dependientes de ADN, como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsiDNA (DT-01); inhibidores de la proteína quinasa C (PKC), como LXS-196, sotrastaurina;

[0456] Reguladores a la baja selectivos del receptor de estrógeno (SERD), como fulvestrant (Faslodex®), RG6046, RG6047, RG6171, elacestrant (RAD-1901), SAR439859 y AZD9496;

[0457] Antagonistas covalentes selectivos del receptor de estrógenos (SERCA), como H3B-6545;

[0458] modulador selectivo del receptor de andrógenos (SARM), como GTX-024, darolutamida;

[0459] antagonistas de la quinasa del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), como galunisertib, LY3200882; Inhibidores de TGF-beta descritos en WO 2019/103203;

[0460] Inhibidores del receptor 1 de TGF beta, como PF-06952229;

[0461] anticuerpos biespecíficos, como ABT-165 (DLL4/VEGF), MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) vancizumab (angiopoyetinas /VEGF), PF-06671008 (Cadherinas/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/hemo), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA-4), KN-046 (PD-1/CTLA-4), MEDI-5752 (CTLA-4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA-4), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), AGEN1223, IMCgp100 (CD3/gp100), AGEN-1423, ATOR-1015 (CTLA-4/OX40), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), faricimab (VEGF-A/ANG-2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP),

XmAb-13676 (CD3/CD20), TAK-252 (PD-1/OX40L), TG-1801 (CD19/CD47), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), catumaxomab (CD3/EpCAM), SAR-156597 (IL4/IL13), EMB-01 (EGFR/cMET), REGN-4018 (MUC16/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), navicixizumab (DLL4/VEGF), GRB-1302 (CD3/Erbb2), vanucizumab (VEGF-A/ANG-2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), IMM-0306 (CD47/CD20), RG6076, MEDI5752 (PD-1/CTLA-4), LY3164530 (MET/EGFR);

[0462] Inhibidores de la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH), como CPI-613;

[0463] Inhibidores de XPO1, como selinexor (KPT-330);

[0464] Inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2), como enasidenib (AG-221);

[0465] Inhibidores de IDH1 como AG-120 y AG-881 (IDH1 e IDH2), IDH-305, BAY-1436032;

[0466] Inhibidores del gen IDH1, como ivosidenib;

[0467] moduladores del receptor de interleucina-3 (IL-3R), como SL-401;

[0468] Estimuladores de arginina desiminasa, como pegargiminasa (ADI-PEG-20);

[0469] inhibidores de claudina-18, como claudiximab;

[0470] β-catenin inhibitors, como CWP-291;

[0471] inhibidores del receptor de quimiocinas 2 (CCR), como PF-04136309, CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5)

[0472] inhibidores de timidilato sintasa, como ONX-0801;

[0473] Inhibidores de ALK/ROS1, como lorlatinib;

[0474] inhibidores de tanquirasa, como G007-LK;

[0475] Inhibidores de la proteína de unión a p53 de Mdm2, como CMG-097, HDM-201; Inhibidores de c-PIM, como PIM447;

[0476] Inhibidores de esfingosina quinasa 2 (SK2), como Yeliva® (ABC294640);

[0477] Inhibidores de la ADN polimerasa, como sapacitabina;

[0478] Inhibidores del ciclo celular/microtúbulos, como mesilato de eribulina;

[0479] Inhibidores de c-MET, como AMG-337, savolitinib, tivantinib (ARQ-197), capmatinib y tepotinib, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, HQP-8361;

[0480] Inhibidores de c-Met/VEGFR, como BMS-817378, TAS-115;

[0481] Inhibidores de c-Met/RON, como BMS-777607;

[0482] Inhibidores de BCR/ABL, como rebastinib, asciminib, ponatinib (ICLUSIG®);

[0483] Inhibidores de MNK1/MNK2, como eFT-508;

[0484] Inhibidores del citocromo P450 11B2/Citocromo P450 17/proteína quinasa AKT, como LAE-201;

[0485] Estimuladores del citocromo P450 3A4, como mitotano;

[0486] Inhibidores de la desmetilasa-1 específicos de lisina (LSD1), como CC-90011;

[0487] Inhibidores de CSF1R/KIT y FLT3, como pexidartinib (PLX3397);

[0488] Inhibidor de Flt3 tirosina quinasa/kit tirosina quinasa y antagonistas del receptor de PDGF, como quizartinib diclorhidrato;

[0489] inhibidores de la quinasa, como vandetanib;

[0490] Antagonistas de la selectina E, como GMI-1271;

[0491] inductores de diferenciación, como tretinoína;

[0492] inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como osimertinib (AZD-9291), cetuximab;

[0493] inhibidores de la topoisomerasa, como Adriamicina, doxorrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, DaunoXome, Caelyx, eniposida, epirrubicina, etopósido, idarubicina, irinotecán, mitoxantrona, pixantrona, sobuzoxano, topotecán, irinotecán (liposoxotecán), MM-398 aldoxorrubicina, AR-67, mavelertinib, AST-2818, avitinib (ACEA-0010), irofulven (MGI-114);

[0494] corticosteroides, como cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona;

[0495] inhibidores de la quinasa de transducción de señales del factor de crecimiento;

[0496] análogos de nucleósidos, como DFP-10917;

[0497] Inhibidores de Axl, como BGB-324 (bemcentinib), SLC-0211;

[0498] Inhibidores de Axl/Flt3, como gilteritinib;

[0499] Inhibidores de proteínas de bromodominio y motivo extraterminal (BET), incluidas ABBV-744, BRD2 (ID de Gen de NCBI: 6046), BRD3 (ID de Gen de NCBI: 8019), BRD4 (ID de Gen de NCBI: 23476) y proteína bromodominio testis (BRDT; ID de Gen de NCBI: 676), como INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (molibresib), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, CC-95775, mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, GS-5829;

[0500] Inhibidores de PARP, como olaparib (MK7339), rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, BGB-290, fluzolepali (SHR-3162), niraparib (JNJ-64091742), clorhidrato de bendamustina,

[0501] Inhibidores de PARP/tankyrasa como 2X-121 (e-7499);

[0502] IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CK-102, simmiparib;

[0503] Inhibidores del proteasoma, como ixazomib (NINLARO®), carfilzomib (Kyprolis®), marizomib, bortezomib;

[0504] Inhibidores de glutaminasa, como CB-839 (telaglenastat), sulfuro de bis-2-(5-fenilacetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)etilo (BPTES);

[0505] inhibidores del complejo mitocondrial I, como metformina, fenformina;

[0506] Vacunas, como vacuna peptídica TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67 / M57-KLH, IMU-131, vacuna de subunidad peptídica (leucemia linfoblástica aguda, University Children's Hospital Tuebingen); vacunas de vectores bacterianos como CRS-207/GVAX, axalimogene filolisbac (ADXS11-001); vacunas de vector de adenovirus como nadofaragene firadenovec; vacuna autóloga Gp96; Vacunas contra células dendríticas, como CVactm, tapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31- 142, vacuna de células dendríticas autólogas (melanoma maligno metastásico, intradérmico/intravenoso, Universitatsklinikum Erlangen); vacunas oncolíticas como, talimogén laherparepvec, pexastimogén devacirepvec, GL-ONC1, MG1-MA3, parvovirus H-1, ProstAtak, enadenotucirev, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); vacunas terapéuticas, como CVAC-301, CMP-001, CreaVax-BC, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscaVax ™; vacunas de células tumorales, como Vigil® (IND-14205), vacuna Oncoquest-L; vacuna de poliovirus de serotipo 1

recombinante vivo atenuado, como PVS-RIPO; Adagloxad simolenin; MEDI-0457; DPV-001 una vacuna contra el cáncer enriquecida con autofagosoma, derivada de tumores; Vacunas de ARN como, CV-9209, LV-305; Vacunas de ADN, como MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; vacuna de Ankara del virus vaccinia modificado que expresa p53, como MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; GI-4000; IO-103; Vacunas de péptidos neoantígenos, como AGEN-2017, GEN-010, NeoVax, RG-6180, GEN-009, PGV-001 (agonista de TLR-3), GRANITE-001, NEO-PV-01; Vacunas de péptidos que se dirigen a proteínas de choque térmico, como PhosphoSynVax™; Vitespen (HSPPC-96-C), vacuna contra el cáncer colorrectal NANT que contiene aldoxorrubicina, vacuna de células tumorales autólogas + CpG-B + IFN-alfa sistémico (cáncer), IO-120 + IO-103 (vacunas PD-L1/PD-L2), HB-201, HB-202, HB-301, vacunas basadas en TheraT® *;

[0507] Agonistas de TLR-3/inductores de interferón, como Poly-ICLC (NSC-301463);

[0508] Inhibidores de STAT-3, como napabucasin (BBI-608);

[0509] Inhibidores de ATPasa p97, como CB-5083;

[0510] inhibidores del receptor suavizado (SMO), como Odomzo® (sonidegib, anteriormente LDE-225), LEQ506, vismodegib (GDC-0449), BMS-833923, glasdegib (PF-04449913), LY2940680 e itraconazol;

[0511] moduladores del ligando de interferón alfa, como interferón alfa-2b, biosimilar de interferón alfa-2a (Biogenomics), ropeginterferón alfa-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN alfa-2b), Multiferon (Alfanative, Viragen), interferón alfa 1b , Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), biológico de continuación de interferón alfa-2a (Biosidus) (Inmutag, Inter 2A), biológico de continuación de interferón alfa-2b (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology - Kaferon), alfaferona, interferón alfa-1b pegilado, biológico de continuación de peginterferón alfa-2b (Amega), interferón alfa-1b humano recombinante, interferón alfa-2a humano recombinante, interferón alfa-2b humano recombinante, veltuzumab-IFN conjugado alfa 2b, Dynavax (SD-101) e interferón alfa-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);

[0512] moduladores del ligando de interferón gamma, como interferón gamma (OH-6000, Ogamma 100);

[0513] Moduladores del receptor de IL-6, como tocilizumab, AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

[0514] Inhibidores de proteínas de choque térmico/antagonistas del receptor de IL-6, como siltuximab;

[0515] Moduladores de telomerasa, como, tertomotida (GV-1001, HR-2802, Riavax) e imetelstat (GRN-163, JNJ-63935937);

[0516] Inhibidores de ADN metiltransferasas, como temozolomida (CCRG-81045), decitabina, guadecitabina (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 y azacitidina (CC-486);

[0517] Inhibidores de la ADN girasa, como pixantrona y sobuzoxano;

[0518] Inhibidores de la ADN girasa/inhibidores de la topoisimerasa II, como amrubicina;

[0519] Inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2, como ABT-263, venetoclax (ABT-199), ABT-737, RG7601 y AT-101;

[0520] Inhibidores de Bcl-2/Bcl-XL, como navitoclax;

[0521] Inhibidores de Notch, como LY3039478 (crenigacestat), tarextumab (anti-Notch2/3), BMS-906024;

[0522] estimuladores de hialuronidasa, como PEGPH-20;

[0523] Inhibidores del receptor de tirosina quinasa Erbb2/estimuladores de hialuronidasa, como Herceptin Hylecta;

[0524] Inhibidores de la vía Wnt, como SM-04755, PRI-724, WNT-974;

[0525] inhibidores de la gamma-secretasa, como PF-03084014, MK-0752, RO-4929097;

[0526] Inhibidores de grb-2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento), como BP1001;

[0527] Compuestos inductores de la ruta TRAIL, como ONC201, ABBV-621;

[0528] Moduladores TRAIL, como SCB-313;

[0529] Inhibidores de la quinasa de adhesión focal, como VS-4718, defactinib, GSK2256098;

[0530] inhibidores de hedgehog, como saridegib, sonidegib (LDE225), glasdegib;

[0531] Inhibidores de la quinasa Aurora, como alisertib (MLN-8237) y AZD-2811, AMG-900, barasertib, ENMD-2076;

[0532] Moduladores de HSPB1 (proteína de choque térmico 27, HSP27), como brivudina, apatorsen;

[0533] Inhibidores de ATR, como BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (berzosertib) y VX-970;

[0534] Inhibidores de Hsp90, como AUY922, onalespib (AT13387), SNX-2112, SNX5422;

[0535] Inhibidores oncogénicos murinos de doble minuto (mdm2), como DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 e idasanutlin (RG7388);

[0536] Agonistas de CD137, como urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480;

[0537] Agonistas de STING, como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GSK3745417 ;

[0538] Inhibidores de FGFR, como FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455, Debio-1347;

[0539] inhibidores de la sintasa de ácidos grasos (FASN), como TVB-2640;

[0540] Inhibidores del antígeno CD19, como MOR208, MEDI-551, AFM-11, inebilizumab;

[0541] Aglutinantes de CD44, como A6;

[0542] inhibidores de la proteína fosfatoasa 2A (PP2A), como LB-100;

[0543] Inhibidores de CYP17, como seviteronel (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920, acetato de abiraterona;

[0544] Agonistas RXR, como IRX4204;

[0545] antagonistas de hedgehog/suavizados (hh/Smo), como taladegib, patidegib, vismodegib;

[0546] moduladores del complemento C3, como Imprime PGG;

[0547] Agonistas de IL-15, como ALT-803, NKTR-255, proteína de fusión interleucina-15/Fc, AM-0015, NIZ-985 y hetIL-15;

[0548] Inhibidores de EZH2 (potenciador de zeste homolog 2), como tazemetostat, CPI-1205, GSK-2816126, PF-06821497;

[0549] Virus oncolíticos, como pelareorep, CG-0070, terapia MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, tasadenoturev (DNX-2401), vocimagene amiretrorepvec, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703, OBP-301, IMLYGIC®;

[0550] Inhibidores de DOT1L (histona metiltransferasa), como pinometostat (EPZ-5676);

[0551] toxinas como la toxina del cólera, ricina, exotoxina de Pseudomonas, toxina adenilato ciclasa de Bordetella pertussis, toxina diftérica y activadores de caspasa;

[0552] Plásmidos de ADN, como BC-819

[0553] Inhibidores de PLK de PLK 1, 2 y 3, como volasertib (PLK1);

[0554] Inhibidores de WEE1, como AZD-1775 (adavosertib); Inhibidores de la Rho quinasa (ROCK), como AT13148, KD025;

[0555] Inhibidores de Inhibición de la proteína de apoptosis (IAP), como ASTX660, debio-1143, birinapant, APG-1387, LCL-161;

[0556] Inhibidores de la ARN polimerasa, como lurbinectedina (PM-1183), CX-5461;

[0557] Inhibidores de la tubulina, como PM-184, BAL-101553 (lisavanbulin) y OXI-4503, fluorapacina (AC-0001), plinabulina, vinflunina;

[0558] Agonistas del receptor tipo Toll 4 (TLR-4), como G100, GSK1795091 y PEPA-10;

[0559] Inhibidores del factor de elongación 1 alfa 2, como plitidepsina;

[0560] Inhibidores del factor de elongación 2/ligandos de interleucina-2/estimuladores de NAD ADP ribosiltransferasa, como denileucina diftitox;

[0561] Inhibidores de CD95, como APG-101, APO-010, asunercept;

[0562] Inhibidores de WT1, como DSP-7888;

[0563] inhibidores de la subunidad 1 del factor de escisión 3B (SF3B1), como H3B-8800

[0564] agonistas del receptor gamma del retinoide Z (RORγ), tales como LYC-55716; y

[0565] Moduladores de microbioma, como SER-401, EDP-1503, MRx-0518.

[0566] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales que comprenden un inhibidor o antagonista de: regulador de apoptosis de secuencia 1 de leucemia de células mieloides (MCL1) (ID de Gen de NCBI: 4170); proteína quinasa 1 activada por mitógenos (MAP4K1) (también denominada quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1), ID de Gen de NCBI: 11184); diacilglicerol quinasa alfa (DGKA, DAGK, DAGK1 o DGK-alfa; ID de Gen de NCBI: 1606); 5'-nucleotidasa ecto (NT5E o CD73; ID de Gen de NCBI: 4907); ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1 (ENTPD1 o CD39; ID de Gen de NCBI: 593); factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1 o TGFβ; ID de Gen de NCBI: 7040); hemo oxigenasa 1 (HMOX1, HO-1 o HO1; ID de Gen de NCBI: 3162); hemo oxigenasa 2 (HMOX2, HO-2 o HO2; ID de Gen de NCBI: 3163); factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA o VEGF; ID de Gen

de NCBI: 7422); receptor tirosina quinasa 2 erb-b2 (ERBB2, HER2, HER2/neu o CD340; ID de Gen de NCBI: 2064), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ERBB, ERBB1 o HER1; ID de Gen de NCBI: 1956); Tirosina quinasa del receptor ALK (ALK, CD246; ID de Gen de NCBI: 238); poli (ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1; ID de Gen de NCBI: 142); poli (ADP-ribosa) polimerasa 2 (PARP2; ID de Gen de NCBI: 10038); Poli (ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PARP7; ID de Gen de NCBI: 25976); quinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4; ID de Gen de NCBI: 1019); quinasa 6 dependiente de ciclina (CDK6; ID de Gen de NCBI: 1021); Miembro 14 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF14, HVEM, CD270; ID de Gen de NCBI: 8764); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ID de Gen de NCBI: 201633); Inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP, BIRC4, IAP-3; ID de Gen de NCBI: 331); repetición IAP baculoviral que contiene 2 (BIRC2, cIAP1; ID de Gen de NCBI: 329); repetición IAP baculoviral que contiene 3 (BIRC3, cIAP2; ID de Gen de NCBI: 330); repetición de IAP baculoviral que contiene 5 (BIRC5, superviviente; ID de Gen de NCBI: 332); Receptor 2 de quimiocina de motivo C-C (CCR2, CD192; ID de Gen de NCBI: 729230); Receptor 5 de quimiocinas con motivo C-C (CCR5, CD195; ID de Gen de NCBI: 1234); Receptor 8 de quimiocinas con motivo C-C (CCR8, CDw198; ID de Gen de NCBI: 1237); Receptor 2 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR2, CD182; ID de Gen de NCBI: 3579); Receptor 3 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR3, CD182, CD183; ID de Gen de NCBI: 2833); Receptor 4 de quimiocina con motivo C-X-C (CXCR4, CD184; ID de Gen de NCBI: 7852); arginasa (ARG1 (ID de Gen de NCBI: 383), ARG2 (ID de Gen de NCBI: 384)), anhidrasa carbónica (CA1 (ID de Gen de NCBI: 759), CA2 (ID de Gen de NCBI: 760), CA3 (ID de Gen de NCBI: 761), CA4 (ID de Gen de NCBI: 762), CA5A (ID de Gen de NCBI: 763), CA5B (ID de Gen de NCBI: 11238), CA6 (ID de Gen de NCBI: 765), CA7 (ID de Gen de NCBI: 766), CA8 (ID de Gen de NCBI: 767), CA9 (ID de Gen de NCBI: 768), CA10 (ID de Gen de NCBI: 56934), CA11 (ID de Gen de NCBI: 770), CA12 (ID de Gen de NCBI: 771), CA13 (ID de Gen de NCBI: 377677), CA14 (ID de Gen de NCBI: 23632)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; ID de Gen de NCBI: 5742), prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ID de Gen de NCBI: 5743), fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGES; Gene ID : 9536), araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ID de Gen de NCBI: 240) y / o epóxido hidrolasa 2 soluble (EPHX2, SEH; ID de Gen de NCBI: 2053); una fosfolipasa A2 secretada (por ejemplo, PLA2G1B (ID de Gen de NCBI: 5319); PLA2G7 (ID de Gen de NCBI: 7941), PLA2G3 (ID de Gen de NCBI: 50487), PLA2G2A (ID de Gen de NCBI: 5320); PLA2G4A (ID de Gen de NCBI: 5321); PLA2G12A (ID de Gen de NCBI: 81579); PLA2G12B (ID de Gen de NCBI: 84647); PLA2G10 (ID de Gen de NCBI: 8399); PLA2G5 (ID de Gen de NCBI: 5322); PLA2G2D (ID de Gen de NCBI:

26279); PLA2G15 (ID de Gen de NCBI: 23659)); indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ID de Gen de NCBI: 3620); indolamina 2,3-dioxigenasa 2 (IDO2; ID de Gen de NCBI: 169355); subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A; ID de Gen de NCBI: 3091); angiopoyetina 1 (ANGPT1; ID de Gen de NCBI: 284); Tirosina quinasa TEK endotelial (TIE-2, TEK, CD202B; ID de Gen de NCBI: 7010); quinasa Janus 1 (JAK1; ID de Gen de NCBI: 3716); catenina beta 1 (CTNNB1; ID de Gen de NCBI: 1499); histona desacetilasa 9 (HDAC9; ID de Gen de NCBI: 9734) y/o 5'-3 'exoribonucleasa 1 (XRN1; ID de Gen de NCBI: 54464).

Moduladores de Señalización TCR

[0567] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con uno o más agonistas o antagonistas de moduladores de señalización del receptor de células T (TCR). Activación de las células T a través del TCR y es esencial para el desarrollo de los timocitos y la función de las células T efectoras. La activación de TCR promueve cascadas de señalización que finalmente determinan el destino celular mediante la regulación de la producción de citocinas, la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular. Los ejemplos de moduladores de señalización de TCR incluyen, sin limitación, CD2 (grupo de diferenciación 2, LFA-2, T11, receptor LFA-3), CD3 (grupo de diferenciación 3), CD4 (grupo de diferenciación 4), CD8 (grupo de diferenciación 8) , CD28 (grupo de diferenciación 28), CD45 (PTPRC, B220, GP180), LAT (Enlazador para activación de células T, LAT1), Lck, LFA-1 (ITGB2, CD18, LAD, LCAMB), Src, Zap-70 , SLP-76, DGKalpha, CBL-b, CISH, HPK1.

[0568] Los ejemplos de agonista del grupo de diferenciación 3 (CD3) que se pueden coadministrar incluyen, sin limitación, MGD015.

[0569] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores y / o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes. El bloqueo o inhibición de los puntos de control inmunitarios inhibidores puede regular positivamente la activación de las células T o células NK y prevenir el escape inmunológico de las células cancerosas dentro del microambiente del tumor. La activación o estimulación de los puntos de control inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en la terapéutica del cáncer. En algunas realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunológico regulan las respuestas de las células T (por ejemplo, revisado en Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110). En algunas

realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunológico regulan las respuestas de las células NK (por ejemplo, revisado en Davis, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:64–75 and Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*. (2018) 18(11):671-688).

[0570] Ejemplos de proteínas o receptores de puntos de control inmunológico incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), dominio transmembrana e inmunoglobulina que contiene 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de la activación de células T (VTCN1, B7H4); Receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células asesinas naturales (NCR3LG1, B7H6); 2 de asociación de HERV-H LTR (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (Asociado a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); Secuencia A relacionada con polipéptido de MHC clase I (MICA); Secuencia B relacionada con polipéptido de MHC de clase I (MICB); CD274 (PDL1, PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión de células de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); Molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); Que contiene dominio de inmunoglobulina relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); Inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); galectina 9 (LGALS9); activador de linfocitos 3 (LAG-3, CD223); señalización del miembro 1 de la familia de moléculas de activación linfocítica (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); Miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352); Miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319); Proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); Proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); Proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5); transcrito temprano de ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); activador de linfocitos 3 (CD223); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas (KIR); receptor C1 de tipo

lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor K1 de tipo lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); receptor C2 de tipo lectina de células asesinas (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor C3 de tipo lectina de células asesinas (KLRC3, NKG2E); receptor C4 de tipo lectina de células asesinas (KLRC4, NKG2F); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 de tipo lectina de células asesinas (KLRD1).

[0571] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células T ilustrativas incluyen, sin limitación, CD274 (PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de la activación de células T (VTCN1, B7H4); Receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); Que contiene dominio de inmunoglobulina relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG-3, CD223); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM-3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas (KIR); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1). En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células T. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células T ilustrativas incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador inducible de células T (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG,

B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión de células de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155). Ver, por ejemplo, Xu, *et al*., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37:110.

[0572] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células NK. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células NK ilustrativas incluyen, sin limitación, receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor C1 de tipo lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); y receptor D1 de tipo lectina de células asesinas (KLRD1, CD94). En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimuladores de células NK. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células NK ilustrativas incluyen, sin limitación, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor K1 de tipo lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); Miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). Ver, por ejemplo, Davis, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:64–75; Fang, *et al*., *Semin Immunol*. (2017) 31:37-54; y Chiossone, *et al*., *Nat Rev Immunol*. (2018) 18(11):671-688.

[0573] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe aquí, se combina con un inhibidor de CD47 (IAP, MER6, OA3; ID de Gen de NCBI: 961; UniProt Q08722). Ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen, sin limitación, mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-CD47 humanos (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo anti-CD47 humanizado (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX-148, TTI-621, RRx-001, DSP-107, VT-1021, TTI-621, TTI-622, and IMM-02 SGN-CD47M. Los ejemplos de anticuerpos anti-CD47 incluyen IBI-188, TJC-4, SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015.

[0574] En algunas realizaciones, el inhibidor de CD47 es un anticuerpo biespecífico dirigido a CD47. Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos que se dirigen a CD47 incluyen IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47/BCMA) y HMBD-004A (CD47/CD33).

[0575] En algunas realizaciones, el agente dirigido a anti-CD47 se describe en los números de publicación de patente WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188 o WO2020009725.

[0576] En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores del punto de control inmunológico comprende un inhibidor proteico (por ejemplo, anticuerpo o fragmento del mismo, o anticuerpo mimético) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) or CTLA4. En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores del punto de control inmunológico comprende una pequeña molécula orgánica inhibidora de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) or CTLA4.

[0577] Los ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, HBM-4003, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) y AK-104 (CTLA4/PD-1).

[0578] Ejemplos de inhibidores/anticuerpos de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMG-404, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab,

durvalumab, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (tislelizumab), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (dostarlimab), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (dominio PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), RG7769 (PD-1/TIM-3) and INBRX-105 (4-1BB/PDL1), GNS-1480 (PD-L1/EGFR), RG-7446 (Tecentriq, atezolizumab)**,** ABBV-181, nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, lambrolizumab, CAS Reg. No. 1374853-91-4), pidilizumab, PF-06801591, BGB-A317 (tislelizumab), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (cemiplimab), AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181, AK-105, PD1-PIK, BAT-1306 , BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A), durvalumab (MEDI-4736), avelumab, CK-301,(MSB0010718C), MEDI-0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (spartalizumab), PDR001 + Tafinlar ® + Mekinist ®, MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, y MDX1105-01; y los descritos, por ejemplo en Nos. de Publicación de Patente Internacional WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, and WO2018195321.

[0579] Ejemplos de inhibidores de PVRIG que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: COM-701.

[0580] Ejemplos de inhibidores de TIGIT que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307, COM-902.

[0581] Ejemplos de inhibidores de TIM-3 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390, RO-7121661 (PD-1/TIM-3), LY-3415244 (TIM-3/PDL1), RG7769 (PD-1/TIM-3).

[0582] Ejemplos de inhibidores de LAG-3 que pueden coadministrarse incluyen, entre otros: relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385, TSR-033, MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1).

[0583] Ejemplos de receptores similares a inmunoglobulinas anti-células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1; KIR; ID de Gen de NCBI: 3811) anticuerpos monoclonales, como lirilumab (IPH-2102), IPH-4102.

[0584] Los ejemplos de anticuerpos anti-NKG2a que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: monalizumab.

[0585] Los ejemplos de anticuerpos anti-VISTA que se pueden coadministrar incluyen, sin limitación: HMBD-002, CA-170 (PD-L1/VISTA).

[0586] Los ejemplos de anticuerpos anti-CD70 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: AMG-172.

[0587] Los ejemplos de anticuerpos anti-CD20 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: obinutuzumab, IGN-002, PF-05280586.

[0588] Los ejemplos de anticuerpos anti-ICOS que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: JTX-2011, GSK3359609.

[0589] Los ejemplos de agonistas de ICOS que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación: ICOS-L.COMP (Gariepy, J. et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (Mayo 9-13, San Diego) 2019, Abst 71.5).

Agonistas o activadores de miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF)

[0590] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF), por ejemplo, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ID de Gen de NCBI: 7132), TNFRSF1B (ID de Gen de NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ID de Gen de NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ID de Gen de NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ID de Gen de NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ID de Gen de NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ID de Gen de NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ID de Gen de NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ID de Gen de NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ID de Gen de NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ID de Gen de NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ID de Gen de NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ID de Gen de NCBI: 8792), TNFRSF11B (ID de Gen de NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ID de Gen de

NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ID de Gen de NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ID de Gen de NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ID de Gen de NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ID de Gen de NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ID de Gen de NCBI: 8784), TNFRSF19 (ID de Gen de NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ID de Gen de NCBI: 27242) y TNFRSF25 (DR3, ID de Gen de NCBI: 8718).

[0591] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8 , ABBV-368, y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

[0592] Los ejemplos de anticuerpos anti-miembro de la superfamilia del receptor de TNF 10b (TNFRSF10B, DR5, TRAILR2) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, tales como DS-8273, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029.

[0593] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428, ABBV-927, JNJ-64457107.

[0594] En algunas realizaciones, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127).

[0595] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373 y ADG-106.

[0596] En algunas realizaciones, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF17 (BCMA) GSK-2857916.

[0597] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 y los descritos en el documento WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 y WO2018089628. En algunas realizaciones, se coadministra un anticuerpo, o fragmento del mismo, co-dirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Dichos anticuerpos se describen, por ejemplo, en los documentos WO2017096179 y WO2018089628.

[0598] Los ejemplos de anticuerpos anti-TRAILR1, anti-TRAILR2, anti-TRAILR3, anti-TRAILR4 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, ABBV-621.

[0599] Los anticuerpos biespecíficos que se dirigen a miembros de la familia TNFRSF que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26

(BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), REGN-1979 (CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), XmAb-13676 (CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), y IMM-0306 (CD47/CD20), AMG-424 (CD38.CD3).

Generación y Señalización de Adenosina

[0600] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe aquí, se combina con un agonista o antagonista de A1R, A2AR, A2BR, A3R, CD73, CD39, CD26.

[0601] Ejemplos de agonistas del receptor de adenosina A3 (A3R), como namodenoson (CF102).

[0602] Ejemplos de antagonistas de A2aR/A2bR, como AB928.

[0603] Ejemplos de anticuerpos anti-CD73, como MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006.

[0604] Ejemplos de inhibidores de CD73, tales como AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708; y los descritos en la Publicación de Patente Int No. WO19173692.

[0605] Ejemplos de inhibidores de CD39/CD73, como PBF-1662.

[0606] Ejemplos de anticuerpos anti-CD39, como TTX-030.

[0607] Ejemplos de antagonistas del receptor de adenosina A2A, como CPI-444, AZD-4635, preladenant, PBF-509.

[0608] Ejemplos de inhibidores de la adenosina desaminasa, como pentostatina, cladribina.

Agentes dirigidos a c-kit

[0609] En varias realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de c-kit (PBT, SCFR, CD117, MASTC; NCBI Gen ID: 3815; Uniprot - P10721).

[0610] Ejemplos de inhibidores de c-kit incluyen mesilato de imatinib, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229 (inhibidor de c-kit/PDGFR), telatinib (inhibidor de c-kit/PDGF/VEGF2), diclorhidrato de quizartinib (FLT3/c -kit), clorhidrato de pexidartinib (CSF1R/FLT3/c-kit), avapritinib (inhibidor de PDGFR/c-Kit), vorolanib (inhibidor multiquinasa VEGF/PDGFR/c-kit) y ripretinib (inhibidor de c-kit/PDGFRα).

[0611] Ejemplos de inhibidores de c-kit multi-quinasas incluyen dasatinib, imatinib, nilotinib, sorafenib, mesilato de lenvatinib, malato de cabozantinib, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, malato

de sunitinib, derivados de pazopanib, AGX-73, rebastinib, NMS- 088, clorhidrato de lucitanib, midostaurina, cediranib, dovitinib, sitravatinib, tivozanib, masitinib, regorafenib, HQP-1351, cabozantinib, ponatinib y famitinib L-malato. Los ejemplos de anticuerpos anti-c-kit incluyen CDX-0158, CDX-0159 y FSI-174.

[0612] En algunas realizaciones, el agente de focalización anti-c-kit se describe en los números de publicación de patentes WO199203459, WO199221766, WO2004080462, WO2005020921, WO2006009755, WO2007078034, WO2007092403, WO2007127317, WO2008005877, WO2012154480, WO2014100620, WO2014039714, WO2015134536, WO2017167182, WO2018112136, WO2018112140, WO2019155067, WO2020076105, y la solicitud de patente no. PCT/US2019/063091.

Agentes de selección de SIRPα

[0613] En varias realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de SIRPα (ID de Gen de NCBI: 140885; UniProt P78324).

[0614] Ejemplos de inhibidores de SIRPα, como AL-008, RRx-001 y CTX-5861.

[0615] Ejemplos de anticuerpos anti-SIRPα, como FSI-189, ES-004, BI765063, ADU1805 y CC-95251.

[0616] En algunas realizaciones, el agente dirigido a SIRPα es uno descrito en WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 o WO2020068752.

Activadores de células T biespecíficas

[0617] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento, se combina con un acoplador de células T biespecífico (por ejemplo, que no tiene un Fc) o un anticuerpo anti-CD3 biespecífico (por ejemplo, que tiene un Fc). Los anticuerpos biespecíficos anti-CD3 ilustrativos o BiTE que pueden coadministrarse incluyen AMG-160 (PSMA/CD3), AMG-212 (PSMA/CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), BLINCYTO® (CD19/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), PF-06671008 (Cadherinas/CD3), APVO436 (CD123/CD3),

ERY974, flotetuzumab (CD123/CD3), GEM333 (CD3/CD33), GEMoab (CD3/PSCA), REGN-1979 (CD20/CD3), REGN-5678 (PSMA/CD28), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3/B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), XmAb-18087 (SSTR2/CD3), catumaxomab (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), RG6026, RG6076, RG6194, RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/Erbb2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/CDw123). Según sea apropiado, las moléculas biespecíficas de unión a anti-CD3 pueden tener o no una Fc. Enganchadores de células T biespecíficos ilustrativos que pueden coadministrarse CD3 diana y un antígeno asociado a tumor como se describe en el presente documento, que incluyen, por ejemplo, CD19 (por ejemplo, blinatumomab); CD33 (por ejemplo, AMG330); CEA (por ejemplo, MEDI-565); receptor huérfano tipo receptor de tirosina quinasa 1 (ROR1) (Gohil, *et al*., *Oncoimmunology*. (2017) Mayo 17;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, *et al*., *Oncotarget*. 2017 Ago 3;8(35):57964-57980); y EGFRvIII (Yang, *et al*., *Cancer Lett*. 2017 Sep 10;403:224-230).

Asesino natural bi y tri-específico enlazador de células-(NK)

[0618] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con un enlazador de células NK biespecífico (BiKE) o un enlazador de células NK tri-específico (TriKE) (por ejemplo, que no tiene un Fc) o un anticuerpo biespecífico (por ejemplo, tener un Fc) contra un receptor activador de células NK, Por ejemplo, CD16A, receptores de lectina de tipo C (CD94 / NKG2C, NKG2D, NKG2E / H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor de células asesinas de tipo lectina de tipo C (NKp65, NKp80), Fc receptor FcγR (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (p. Ej., 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores de tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Los anticuerpos, BiKEs o TriKE biespecíficos anti-CD16 ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen AFM26 (BCMA / CD16A) y AFM-13 (CD16 / CD30). Según sea apropiado, las moléculas biespecíficas de unión anti-CD16 pueden tener o no una Fc. Enlazadores biespecíficos ilustrativos de células NK que pueden coadministrarse como objetivo CD16 y uno o más antígenos asociados a tumores como se describe en este documento, incluidos, por ejemplo, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, ganglíosido GD2 , HER2 / neu, HLA Clase II y FOLR1. BiKEs y TriKEs se describen, por ejemplo, en Felices, et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441: 333–346; Fang y col., *Semin Immunol.* (2017) 31: 37-54.

Regulador de apoptosis MCL1, inhibidores de miembros de la familia BCL2 (MCL1)

[0619] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor del regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1 / EAT; ID del gen NCBI: 4170). Los ejemplos de inhibidores de MCL1 incluyen AMG-176, AMG-397, S-64315 y AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037 y los descritos en los documentos WO2018183418, WO2016033486 y WO2017147410 .

Inhibidores de la quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1)

[0620] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la proteína quinasa quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógenos (MAP4K1, HPK1; NCBI Gene ID: 11184). Ejemplos de inhibidores de la quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1) incluyen, entre otros, los descritos en los documentos WO-2018183956, WO-2018183964, WO-2018167147, WO-2018183964, WO-2016205942, WO-2018049214, WO-2018049200, WO-2018049191, WO -2018102366, WO-2018049152, WO2020092528, WO2020092621 y WO-2016090300.

Inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK)

[0621] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de un inhibidor de ASK, por ejemplo, proteína quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógenos (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; NCBI Gene ID: 4217). Los ejemplos de inhibidores de ASK1 incluyen, sin limitación, los descritos en los documentos WO 2011/008709 (Gilead Sciences) y WO 2013/112741 (Gilead Sciences).

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)

[0622] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI Gene ID: 695). Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen, sin limitación, (S) -6-amino-9- (1- (but-2-inoil) pirrolidin-3-il) -7- (4-fenoxifenil) -7H-purin-8 (9H) -ona, acalabrutinib (ACP- 196), BGB-3111, CB988, HM71224, ibrutinib (Imbruvica), M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, Calquence + AZD6738, Calquence + danvatirsen.

Inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK)

[0623] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la quinasa 1 dependiente de ciclina (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; NCBI Gene ID: 983); quinasa 2 dependiente de ciclina (CDK2, CDKN2; p33 (CDK2); NCBI Gene ID: 1017); quinasa 3 dependiente de ciclina (CDK3; NCBI Gene ID: 1018); quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; NCBI Gene ID: 1019); quinasa 6 dependiente de ciclina (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; NCBI Gene ID: 1021); quinasa 7 dependiente de ciclina (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; ID del gen NCBI: 1022); quinasa 9 dependiente de ciclina (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; NCBI Gene ID: 1025). Inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 y/o 9, incluyen, entre otros, abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib, PF-06873600, AZD4573 y TG-02.

Inhibidores del receptor de dominio de discoidina (DDR)

[0624] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor del receptor de tirosina quinasa 1 del dominio discoidina (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; NCBI ID del gen: 780); y / o receptor de tirosina quinasa 2 del dominio de discoidina (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; ID del gen NCBI: 4921). Los ejemplos de inhibidores de DDR incluyen, sin limitación, dasatinib y los descritos en los documentos WO2014 / 047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y WO2013 / 034933 (Innovaciones imperiales).

Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC)

[0625] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de una histona desacetilasa, por ejemplo, histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; Gene ID : 9734). Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, sin limitación, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585) , resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat, entinostat, romidepsina, tucidinostat.

Inhibidores de la indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

[0626] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; NCBI Gene ID: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitación, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205 y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY- 3381916.

Inhibidores de la quinasa Janus (JAK)

[0627] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la quinasa 1 de Janus (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; NCBI Gene ID: 3716); Janus quinasa 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; ID del gen NCBI: 3717); y / o quinasa 3 de Janus (JAK3, JAK-3, JAK3_HUMAN, JAKL, L-JAK, LJAK; NCBI Gene ID: 3718). Entre los ejemplos de inhibidores de JAK se incluyen, entre otros, AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CY18) , peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (anteriormente tasocitinib), INCB052793 y XL019.

Inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP)

[0628] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento se combina con un inhibidor de una metalopeptidasa de matriz (MMP), por ejemplo, un inhibidor de MMP1 (NCBI Gene ID: 4312), MMP2 (NCBI Gene ID: 4313), MMP3 (NCBI Gene ID ID: 4314), MMP7 (ID del gen NCBI: 4316), MMP8 (ID del gen NCBI: 4317), MMP9 (ID del gen NCBI: 4318); MMP10 (gen NCBI ID: 4319); MMP11(ID del gen NCBI: 4320); MMP12 (ID del gen NCBI: 4321), MMP13 (ID del gen NCBI: 4322), MMP14 (ID del gen NCBI: 4323), MMP15 (ID del gen NCBI: 4324), MMP16 (ID del gen NCBI: 4325), MMP17 (ID del gen NCBI: : 4326), MMP19 (ID del gen NCBI: 4327), MMP20 (ID del gen NCBI: 9313), MMP21 (ID del gen NCBI: 118856), MMP24 (ID del gen NCBI: 10893), MMP25 (ID del gen NCBI: 64386), MMP26 (ID del gen NCBI: 56547), MMP27 (ID del gen NCBI: : 64066) y / o MMP28 (NCBI Gene ID: 79148). Los ejemplos de inhibidores de MMP9 incluyen, sin limitación, marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

Inhibidores de la vía RAS y RAS

[0629] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor del protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; también conocido como

NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; CK -RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; Identificación del gen NCBI: 3845); Protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; también conocido como NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; ID del gen NCBI: 4893); Protooncogén HRas, GTPasa (HRAS; también conocido como CTLO; KRAS; HAMSV; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; CH-RAS; cK-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C -BAS / HAS; C-HA-RAS1; ID del gen NCBI: 3265);. Los inhibidores de Ras pueden inhibir Ras a nivel de polinucleótido (por ejemplo, inhibidor de la transcripción) o polipéptido (por ejemplo, inhibidor de la enzima GTPasa). En algunas realizaciones, los inhibidores se dirigen a una o más proteínas en la ruta Ras, por ejemplo, inhiben una o más de EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK , PI3K, AKT y mTOR.

[0630] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de KRAS. Ejemplos de inhibidores de KRAS incluyen AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73- 1 (G12C), Compuesto 3144 (G12D), Kobe0065 / 2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) y péptidos inhibidores selectivos de K-Ras (G12D), incluido KRpep-2(Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH2) (SEC ID NO: 108) y KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH2) (SEC ID NO: 109).

[0631] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de ARNm de KRAS. Los inhibidores de ARNm de KRAS ilustrativos incluyen el adaptador anti-KRAS U1, los exosomas AZD-4785, siG12D-LODER ™ y siG12D.

[0632] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de MEK. Los inhibidores de MEK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen binimetinib, cobimetinib, PD-0325901, pimasertib, RG-7304, selumetinib, trametinib, selumetinib.

[0633] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de AKT. Los inhibidores de AKT ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen RG7440, MK-2206, ipatasertib, afuresertib, AZD5363 y ARQ-092, capivasertib, triciribina, ABTL-0812 (PI3K / Akt / mTOR).

[0634] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de Raf. Inhibidores ilustrativos de Raf que pueden coadministrarse BGB-283 (Raf / EGFR), HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304, TAK-580, dabrafenib, vemurafenib, encorafenib (LGX818), PLX8394. RAF-265 (Raf / VEGFR), ASN-003 (Raf / PI3K).

[0635] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de ERK. Los inhibidores de ERK ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen LTT-462, LY-3214996, MK-8353, ravoxertinib, GDC-0994 y ulixertinib.

[0636] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de PI3K. Los inhibidores de PI3K ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen idelalisib (Zydelig®), alpelisib, buparlisib, pictilisib. Los inhibidores ilustrativos de PI3K / mTOR que pueden coadministrarse incluyen dactolisib, omipalisib, voxtalisib, gedatolisib, GSK2141795, RG6114.

[0637] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de mTOR. Los inhibidores de mTOR ilustrativos que se pueden coadministrar incluyen sapanisertib, vistusertib (AZD2014), ME-344, sirolimus (formulación oral nanoamorfa, cáncer), TYME-88 (mTOR / citocromo P450 3A4).

[0638] En algunas realizaciones, los cánceres dirigidos por Ras (por ejemplo, NSCLC) que tienen mutaciones de CDKN2A pueden inhibirse mediante la coadministración del inhibidor de MEK selumetinib y el inhibidor de CDK4 / 6 palbociclib. Véase, por ejemplo, Zhou y col., Cancer Lett. 1 de noviembre de 2017; 408: 130-137. Además, el K-RAS y el N-RAS mutante pueden reducirse mediante el inhibidor irreversible de ERBB1 / 2/4 neratinib. Véase, por ejemplo, Booth y col., Cancer Biol Ther. 2018 1 de febrero; 19 (2): 132-137.

[0639] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de RAS. Los ejemplos de inhibidores de RAS incluyen NEO-100, rigosertib.

[0640] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un antagonista de EGFR, como AMG-595, necitumumab, ABBV-221, depatuxizumab mafodotin (ABT-414), tomuzotuximab, ABT-806, vectibix, modotuximab, RM-1929.

[0641] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3 , SHP2; NCBI Gene ID: 5781). Ejemplos de inhibidores de SHP2 incluyen TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, SAR442720 y los descritos en WO2018172984 y WO2017211303.

[0642] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la proteína quinasa 7 activada por mitógenos (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; NCBI Gene ID: 5609) . Ejemplos de inhibidores de MEK incluyen antroquinonol, binimetinib, CK-127, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003, refametinib, TAK-733, CI-1040, RG7421.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0643] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con un inhibidor de una subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, por ejemplo, subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa alfa (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-alfa, p110-alfa; Identificación del gen NCBI: 5290); subunidad catalítica beta de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CB, P110BETA, PI3K, PI3KBETA, PIK3C1; NCBI Gene ID: 5291); subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa gamma (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3Kgamma, PIK3, p110gamma, p120-PI3K; Gene ID: 5494); y / o delta de la subunidad catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CD, APDS, IMD14, P110DELTA, PI3K, p110D, NCBI Gene ID:5293). En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor de pan-PI3K. Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen, sin limitación, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib , GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-414, XL (SAR245408), XL499, XL756, wortmannin, ZSTK474 y los compuestos descritos en WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) y WO 2014/201409 (Gilead Sciences).

Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK)

[0644] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la proteína quinasa quinasa 7 activada por mitógenos (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; NCBI Gene ID: 5609). Ejemplos de inhibidores de MEK incluyen antroquinonol, binimetinib, cobimetinib

(GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LT703988, CC-90003, refametinib.

Inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK)

[0645] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la tirosina quinasa asociada al bazo (SYK, p72-Syk, Gene ID: 6850). Los ejemplos de inhibidores de SYK incluyen, sin limitación, 6- (1H-indazol-6-il) -N- (4-morfolinofenil) imidazo [1,2-a] pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamatinib (R406) y los descritos en US 8450321 (Gilead Connecticut) y los descritos en US 2015/0175616.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

[0646] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agonista de un receptor de tipo toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1 (NCBI Gene ID: 7096), TLR2 (NCBI Gene ID: 7097), TLR3 (ID del gen NCBI: 7098), TLR4 (ID del gen NCBI: 7099), TLR5 (ID del gen NCBI: 7100), TLR6 (ID del gen NCBI: 10333), TLR7 (ID del gen NCBI: 51284), TLR8 (ID del gen NCBI: 51311), TLR9 (ID del gen NCBI: 54106) y / o TLR10 (ID del gen NCBI: 81793). Ejemplos de agonistas de TLR7 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, DS-0509, GS-9620, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT -465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, y los compuestos descritos en los documentos US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014 / 056953 (Janssen), WO2014 / 076221 (Janssen), WO2014 / 076221 128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014 / 023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US2013016. Un agonista de TLR7 / TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262. Ejemplos de agonistas de TLR8 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX- 763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en los documentos US20140045849 (Janssen),

US20140073642 (Janssen), WO2014 / 056953 (Janssen), WO2014 / 076221 (Janssen), WO2014 / 128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014 / 023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US2013016. Los ejemplos de agonistas de TLR9 que pueden coadministrarse incluyen, entre otros, AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 y PUL-042. Los ejemplos de agonistas de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.

[0647] Los ejemplos de inhibidores de TLR8 incluyen, pero no se limitan a, E-6887, IMO-8400, IMO-9200 y VTX-763.

[0648] Los ejemplos de agonistas de TLR8 incluyen, pero no se limitan a, MCT-465, motolimod, GS-9688 y VTX-1463.

[0649] Los ejemplos de inhibidores de TLR9 incluyen, pero sin limitación, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, lefitolimod, litenimod, MGN-1601 y PUL-042.

[0650] Ejemplos de agonistas de TLR7 / TLR8, como NKTR-262, IMO-4200, MEDI-9197 (telratolimod), resiquimod.

[0651] Ejemplos de agonistas de TLR incluyen, sin limitación: lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, telratolimod.

[0652] En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un estimulador de genes de interferón (STING) En algunas realizaciones, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-AMP cíclico.

Inhibidores de la indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

[0653] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; NCBI Gen ID: 3620). Ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitación, BLV-0801, epacadostat, F-001287,

GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205 y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

[0654] En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un pequeño compuesto orgánico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es un agonista o activador de un receptor tipo toll (TLR) o un estimulador de genes de interferón (STING) En algunas realizaciones, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA- 1, SR-8291, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-AMP cíclico.

Inhibidores de tirosina quinasa (TKI)

[0655] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor de tirosina quinasa (TKI). Los inhibidores de la tirosina quinasa pueden dirigirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Ejemplos de inhibidores de la tirosina quinasa incluyen, entre otros, axitinib, afatinib, ARQ-087 (windowsantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanma, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurin, nintedanib, ODM-203, olmutinib, osimertinib (AZD-9291), pazopanib, ponatinib, poztotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, famitinib L-malato, (MAC-4), Tiuanib, TH-4000, Tiuanib y MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR) , TAK-659, Cabozantinib.

Agentes quimioterapéuticos (tratamiento estándar)

[0656] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agente quimioterapéutico o un agente antineoplásico.

[0657] Como se usa en el presente documento, el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia" en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) pretende abarcar cualquier compuesto químico no proteico (por ejemplo, no peptídico) útil en el tratamiento de cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®);

alquil sulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodepa, carbocuona, meturedepa y uredepa; etileniminas y metilamelaminas, incluidas altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas, por ejemplo, bullatacina y bullatacinona; una camptotecina, que incluye un análogo sintético de topotecán; briostatina, calistatina; CC-1065, incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8, dolastatina; duocarmicina, incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatin; una sarcodictyin; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza uracilo; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos como los antibióticos enediyne (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammaII y caliqueamicina phiI1), dinemicina que incluye dinemicina A, bifosfonatos tales como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromoproteína relacionada enediina, cromóforos antibióticos, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrinomicina, carzinomicina, datoromicina, datoromicina, datoromicina, 5 -L-norleucina, doxorrubicina (que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxicorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, miticinomicina, olgaplicinomicina, miticinomicina, pereplivicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorrubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como demopterina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina como cladribina, pentostatina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano y testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; repintadores de ácido fólico tales como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tales como Radium-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides tales como paclitaxel (TAXOL®), abraxano, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tesetaxel; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glucósido de aldophosfamide; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformthine; acetato de eliptinio; una

epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triaziquona; 2,2 ', 2' '-triclorotriemilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiopeta; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrone; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino); FOLFIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecan); FOLFOXIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán), FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino) y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Dichos agentes se pueden conjugar con un anticuerpo o cualquier agente de direccionamiento descrito en este documento para crear un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) o un conjugado de fármaco dirigido.

Agentes anti-hormonales

[0658] También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" agentes anti-hormonales tales como anti-estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), inhibidores de la enzima aromatasa, anti-andrógenos y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores.

[0659] Los ejemplos de antiestrógenos y SERM incluyen, por ejemplo, tamoxifeno (incluido NOLVADEXTM), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®).

[0660] Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales. Los ejemplos incluyen 4 (5) -imidazoles, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) y anastrozol (ARIMIDEX®).

[0661] Los ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204.

[0662] Un ejemplo de antagonista del receptor de progesterona incluye onapristona.

Agentes anti-angiogénicos

[0663] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agente anti-angiogénico. Los agentes anti-angiogénicos que pueden coadministrarse incluyen, pero no se limitan a, ácido retinoide y derivados del mismo, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramina, escualamina, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de conchas de cangrejo reina), complejo de peptidoglicano de polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos análogos de prolina como l -ácido azetidina-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d, I-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, α, α'-dipiridilo, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5- (4-piridinil) -2 (3h) -oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulina-suero, inhibidor de metaloproteinasa de pollo -3 (ChIMP-3), quimostatina, tetradecasulfato de beta-ciclodextrina, eponemicina, fumagilina, tiomalato de sodio oro, d-penicilamina, beta-1-anticollagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o “CCA”, talidomida, esteroide angiostático, carboxiaminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasas como BB-94, inhibidores de S100A9 como tasquinimod. Otros agentes anti-angiogénesis incluyen anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF / SF y Ang-1/Ang-2.

Agentes antifibróticos

[0664] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agente antifibrótico. Los agentes antifibróticos que pueden coadministrarse incluyen, entre otros, los compuestos tales como beta-aminoproprionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en el documento US 4965288 relacionados con inhibidores de lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la deposición anormal de colágeno y el documento US 4997854 relativo a compuestos que inhiben la LOX para el

tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos, que se incorporan aquí como referencia. Otros inhibidores ejemplares se describen en el documento US 4943593 relacionado con compuestos tales como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro o bromo-alilamina, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608 relacionado con 2- (1 -naftiloximemil) -3-fluoroalilamina, y US 2004-0248871, que se incorporan aquí como referencia.

[0665] Ejemplos de agentes antifibróticos también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisil oxidasas, y más particularmente aquellas que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, como las siguientes aminas primarias: emilemamina, hidracina, fenilhidrazina y sus derivados; derivados de semicarbazida y urea; aminonitrilos como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas tales como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobencilaminas; y selenohomocisteína lactona.

[0666] Otros agentes antifibróticos son los agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados de aldehído que se originan a partir de la desaminación oxidativa de los residuos lisil e hidroxilisil por las lisil oxidasas. Los ejemplos incluyen las tiolaminas, particularmente D-penicilamina, y sus análogos tales como ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, ácido D-2-amino-3-metil-3 - ((2-acetamidoetil) ditio) butanoico , ácido p-2-amino-3-metil-3 - ((2-aminoetil) ditio) butanoico, sulfurato de sodio-4 - ((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil) ditio) butano, 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol sulfanato y sodio-4-mercaptobutanosulfinato trihidrato.

Agentes antiinflamatorios

[0667] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agente antiinflamatorio. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, sin limitación, inhibidores de uno o más de arginasas (ARG1 (NCBI Gen ID: 383), ARG2 (NCBI Gen ID: 384)), anhidrasa carbónica (CA1 (NCBI Gen ID: 759), CA2 (NCBI ID del gen: 760), CA3 (ID del gen NCBI: 761), CA4 (ID del gen NCBI: 762), CA5A (ID del gen NCBI: 763), CA5B (ID del gen NCBI: 11238), CA6 (ID del gen NCBI: 765), CA7 (ID del gen NCBI: 766), CA8 (ID del gen NCBI: : 767), CA9 (ID del gen NCBI: 768), CA10 (ID del gen NCBI: 56934), CA11 (ID del gen NCBI: 770), CA12 (ID del gen NCBI: 771), CA13 (ID del gen NCBI: 377677), CA14 (Identificación del gen NCBI: 23632)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; NCBI Gen ID: 5742), prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; NCBI Gen ID: 5743), fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGES;

Gen ID: 9536), araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; NCBI Gene ID: 240), epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; NCBI Gen ID: 2053) y/o proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, TPL2; ID del gen NCBI: 1326). En algunas realizaciones, el inhibidor es un inhibidor dual, por ejemplo, un inhibidor dual de COX-2 / COX-1, COX-2 / SEH, COX-2 / CA, COX-2/5-LOX.

[0668] Ejemplos de inhibidores de prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; NCBI Gene ID: 5742) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, mofezolac, GLY-230 y TRK-700.

[0669] Ejemplos de inhibidores de la prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; NCBI Gene ID: 5743) que pueden coadministrarse incluyen, entre otros, diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, AP-101, celecoxib, AXS-06, diclofenaco. potasio, DRGT-46, AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafeno, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, NS-398, pamicogrel, parecoxib, robalcoprinacoxib, rumacoxib, tifenoxib, rumacoxib Ejemplos de inhibidores duales de COX1 / COX2 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenaco sódico, ATB-346, HP-5000. Los ejemplos de inhibidores duales de COX-2/anhidrasa carbónica (CA) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, polmacoxib e imrecoxib.

[0670] Los ejemplos de inhibidores de la fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGES; Gene ID: 9536) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, LY3023703, GRC 27864 y los compuestos descritos en los documentos WO2015158204, WO2013024898, WO2006063466, WO2007059610, WO2007124589, WO2010100249, WO2010034796, WO2010034797, WO2012022793, WO2012076673, WO2012076672, WO2010034798, WO2010034799, WO2012022792, WO2009103778, WO2011048004, WO2012087771, WO2012161965, WO2013118071, WO2013072825, WO2014167444, WO2009138376, WO2011023812, WO2012110860, WO2013153535, WO2009130242, WO2009146696, WO2013186692, WO2015059618, WO2016069376, WO2016069374, WO2009117985, WO2009064250, WO2009064251, WO2009082347, WO2009117987, y WO2008071173. Además, se ha encontrado que la metformina reprime el eje COX2 / PGE2 / STAT3 y puede coadministrarse. Véase, por ejemplo, Tong y col., *Cancer Lett.* (2017) 389: 23-32; y Liu y col., *Oncotarget*. (2016) 7 (19): 28235-46.

[0671] Ejemplos de inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. Ej., Uno o más de CA1 (ID del gen NCBI: 759), CA2 (ID del gen NCBI: 760), CA3 (ID del gen NCBI: 761), CA4 (ID del gen

NCBI: 762), CA5A (Identificación del gen NCBI: 763), CA5B (Identificación del gen NCBI: 11238), CA6 (ID del gen NCBI: 765), CA7 (ID del gen NCBI: 766), CA8 (ID del gen NCBI: 767), CA9 (ID del gen NCBI: 768), CA10 (ID del gen NCBI: 56934), CA11 (ID del gen NCBI: : 770), CA12 (ID del gen NCBI: 771), CA13 (ID del gen NCBI: 377677), CA14 (ID del gen NCBI: 23632)) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, acetazolamida, metazolamida, dorzolamida, zonisamida, brinzolamida y diclorfenamida. Un inhibidor dual de COX-2 / CA1 / CA2 que puede coadministrarse incluye CG100649.

[0672] Ejemplos de inhibidores de araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; NCBI Gene ID: 240) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, meclofenamato sódico, zileutón.

[0673] Ejemplos de inhibidores de epóxido hidrolasa 2 soluble (EPHX2, SEH; NCBI Gene ID: 2053) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, los compuestos descritos en el documento WO2015148954. Los inhibidores duales de COX-2 / SEH que pueden coadministrarse incluyen compuestos descritos en el documento WO2012082647. Los inhibidores duales de SEH y amida hidrolasa de ácido graso (FAAH; NCBI Gene ID: 2166) que pueden coadministrarse incluyen compuestos descritos en el documento WO2017160861.

[0674] Ejemplos de inhibidores de la proteína quinasa quinasa quinasa 8 activada por mitógenos (MAP3K8, loci-2 de progresión tumoral, TPL2; NCBI Gen ID: 1326) que se pueden coadministrar incluyen, sin limitación, GS-4875, GS-5290, BHM-078 y los descritos, por ejemplo, en WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, et al., *J Enzyme Inhib Med Chem*. (2012) 27 (4): 558-70; *Gangwall y col., Curr Top Med Chem*. (2013) 13 (9): 1015-35; Wu y col., *Bioorg Med Chem Lett.* (2009) 19 (13): 3485-8; Kaila y col., *Bioorg Med Chem*. (2007) 15 (19): 6425-42; y Hu y col., *Bioorg Med Chem Lett.* (2011) 21 (16): 4758-61.

Agentes de oxigenación tumoral

[0675] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agente que promueve o aumenta la oxigenación o reoxigenación del tumor, o previene o reduce la hipoxia del tumor. Los agentes ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, por ejemplo, inhibidores del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1α), tales como PT-2977, PT-2385; Inhibidores de VEGF, tales como bevasizumab, IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab, LYN-00101, ABT-165; y/o una proteína transportadora de oxígeno (por ejemplo, un óxido nítrico hemo y/o una proteína de unión a oxígeno (HNOX)), como las proteínas OMX-302 y HNOX descritas en los documentos WO 2007/137767, WO 2007/139791, WO 2014/107171, y WO 2016/149562.

Agentes inmunoterapéuticos

[0676] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un agente inmunoterapéutico. Ejemplos de agentes inmunoterapéuticos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, abagovomab, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016, and MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitomab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ubilituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, y 3F8. El Rituximab se puede usar para tratar cánceres de células B indolentes, incluido el linfoma de zona marginal, WM, CLL y linfoma linfocítico pequeño. Una combinación de Rituximab y agentes de quimioterapia es especialmente eficaz.

[0677] Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados se pueden marcar adicionalmente o combinar con una partícula de radioisótopo tal como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab) o yodo-131.

[0678] En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, anticuerpos conjugados con fármaco, fragmentos de los mismos o miméticos de anticuerpos que se dirigen a las proteínas o antígenos enumerados anteriormente y en el presente documento. Ejemplos de ADC que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, gemtuzumab, brentuximab, trastuzumab, inotuzumab, glembatumumab, anetumab, mirvetuximab, depatuxizumab, rovalpituzumab, vadastuximab, labetuzumab, sacituzumab, lifastuzumab,

indusatumab, polatzumab, pinatuzumab, coltuximab, indatuximab, milatuzumab, rovalpituzumab, ABBV-399, AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMGN289, IMGN529, IMGN853, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A y SYD985. Los ADC que pueden coadministrarse se describen, por ejemplo, en Lambert, et al., *Adv Ther* (2017) 34: 1015–1035 y en de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40: 14–23.

[0679] Los agentes terapéuticos ilustrativos (por ejemplo, agentes anticancerígenos o antineoplásicos) que se pueden conjugar con los anticuerpos conjugados con el fármaco, sus fragmentos o miméticos de anticuerpos incluyen, sin limitación, monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF), una caliqueamicina, ansamitocina, maitansina o un análogo de la misma (por ejemplo, mertansina / emtansina (DM1), ravtansina / soravtansina (DM4)), una antracilina (p. ej., doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina), pirrolobenzodiazepina (PBD), agente de entrecruzamiento del ADN SC-DR002 (D6.5), duocarmicina, un microtúbulo (inhibidores de MTI) , un taxano, un alcaloide de la vinca, un epotilona), una pirrolobenzodiazepina (PBD) o un dímero de la misma, una duocarmicina (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065) y otros agentes anticancerígenos o antineoplásicos descritos en el presente documento.

Terapia génica y terapia celular de cancer

[0680] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con una terapia génica del cáncer y una terapia celular. Las terapias génicas del cáncer y las terapias celulares incluyen la inserción de un gen normal en las células cancerosas para reemplazar un gen mutado o alterado; modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para matar directamente las células cancerosas; incluyendo la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del propio sistema inmunológico del paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmunológico del paciente (células T o células asesinas naturales) para matar las células cancerosas, o encontrar y matar el Células cancerígenas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra el cáncer.

Terapias Celulares

[0681] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con una o más terapias celulares. Las terapias celulares ilustrativas incluyen, sin

limitación, la coadministración de una o más de una población de células inmunes. En algunas realizaciones, las células inmunes son células asesinas naturales (NK), células NK-T, células T, células T gamma delta, células B, células asesinas inducidas por citocinas (CIK), células de macrófagos (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores. (TIL) un granulocito, una célula linfoide innata, un megacariocito, un monocito, un macrófago, una plaqueta, un timocito, una célula mieloide y / o células dendríticas (DC). En algunas realizaciones, la terapia celular implica una terapia de células T, por ejemplo, coadministrar una población de células T TCR alfa / beta, células T TCR gamma / delta, células T reguladoras (Treg) y / o células T TRuC ™. En algunas realizaciones, la terapia celular implica una terapia con células NK, por ejemplo, coadministrar células NK-92. Según sea apropiado, una terapia celular puede implicar la coadministración de células que son autólogas, singénicas o alogénicas para el sujeto.

[0682] En algunas realizaciones, la terapia celular implica la coadministración de células inmunes diseñadas para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) o receptores de células T (TCR) TCR. En realizaciones particulares, una población de células inmunes se modifica por ingeniería genética para expresar un CAR, en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno tumoral. En otras realizaciones, una población de células inmunes se modifica por ingeniería genética para expresar receptores de células T (TCR) diseñados para dirigir péptidos derivados de tumores presentados en la superficie de las células tumorales. En una forma de realización, la célula inmunitaria diseñada para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) o receptores de células T (TCR) TCR es una célula T. En otra realización, la célula inmunitaria diseñada para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) o receptores de células T (TCR) TCR es una célula NK.

[0683] Con respecto a la estructura de un CAR, en algunas realizaciones, el CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el dominio intracelular comprende un dominio de señalización primario, un dominio coestimulador o tanto de un dominio de señalización primario como de un dominio coestimulador. En algunas realizaciones, el dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon Rlb), CD79a, CD79b, Fcgamma RIIa, DAP10 y DAP12 4-1BB / CD137, que activan los receptores de células NK, una proteína de inmunoglobulina, B7-H3, BAFFR, BLAME (SLAMF8), BTLA, CD100 (SEMA4D), CD103, CD160 (BY55), CD18, CD19, CD19a, CD2, CD247, CD27, CD276 (B7-H3), CD28, CD29, CD3 delta, CD3 epsilon, CD3 gamma, CD30, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f , CD69, CD7, CD84, CD8alfa,

CD8beta, CD96 (táctil), CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDS, CEACAM1, CRT AM, receptor de citocina, DAP-10, DNAM1 (CD226), receptor Fc gamma, GADS, GITR, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICAM-1, Ig alfa (CD79a), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, coestimulador inducible de células T (ICOS), integrinas, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGB1, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, ligando que se une con CD83, LIGHT, LIGHT, LTBR, Ly9 (CD229) , Ly108), antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1; CD1-1a / CD18), molécula de MHC de clase 1, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 (KLRF1), OX-40, PAG / Cbp, muerte programada 1 (PD-1), PSGL1, SELPLG (CD162), moléculas de activación linfocítica de señalización (proteínas SLAM), SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4 (CD244; 2B4), SLAMF6 (NTB-A, SLAMF7, SLP-76, proteínas receptoras de TNF, TNFR2, TNFSF14, un receptor de ligando Toll, TRANCE / RANKL, VLA1 o VLA-6, o un fragmento, truncamiento o una combinación de los mismos.

[0684] En algunas realizaciones, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT , NKG2C, antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1), MYD88, B7-H3, un ligando que se une específicamente con CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8alfa, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1A (Identificación del gen NCBI: 909), CD1B (ID del gen NCBI: 910), CD1C (ID del gen NCBI: 911), CD1D (ID del gen NCBI: 912), CD1E (ID del gen NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE / RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Táctil), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), CULPA (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG / Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

[0685] En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana derivado de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD45, CD4, CD5, CD7, CD8 alfa, CD8 beta,, CD9, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD16, CD18, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD19, CD19a, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4,

IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1A, CD1B, CD1C, CD1D, CD1E, ITGAE, CD103, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB1, ITGB2, ITGB7, CD29, ITGB2 (LFA-1, CD18), ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (TACTILE), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, y NKG2C que activan los receptores de células NK, una proteína de inmunoglobulina, BTLA, CD247, CD276 (B7-H3), CD30, CD84, CDS, receptor de citocina, receptor Fc gamma, GADS, ICAM-1, Ig alfa (CD79a), integrinas, LAT, un ligando que se une con CD83, LIGHT, molécula MHC de clase 1, PAG / Cbp, TNFSF14, un receptor de ligando Toll, TRANCE / RANKL o un fragmento, truncamiento , o una combinación de los mismos.

[0686] En algunas realizaciones, el CAR comprende un dominio de bisagra. Un dominio de bisagra puede derivarse de una proteína seleccionada del grupo que consiste en CD2, CD3 delta, CD3 épsilon, CD3 gamma, CD4, CD7, CD8.alfa., CD8.beta., CD11a (ITGAL), CD11b (ITGAM), CD11c (ITGAX), CD11d (ITGAD), CD18 (ITGB2), CD19 (B4), CD27 (TNFRSF7), CD28, CD28T, CD29 (ITGB1), CD30 (TNFRSF8), CD40 (TNFRSF5), CD48 (SLAMF2), CD49a (ITGA1), CD49d (ITGA4), CD49f (ITGA6), CD66a (CEACAM1), CD66b (CEACAM8), CD66c (CEACAM6), CD66d (CEACAM3), CD66e (CEACAM5), CD69 (CLEC2), CD79A (cadena alfa asociada al complejo de receptor de antígeno de células B), CD79B (cadena beta asociada al complejo de receptor de antígeno de células B), CD84 (SLAMF5), CD96 (táctil), CD100 (SEMA4D), CD103 (ITGAE), CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD150 (SLAMF1), CD158A (KIR2DL1), CD158B1 (KIR2DL2), CD158B2 (KIR2DL3), CD158C (KIR3DP1), CD158D (KIRDL4), CD158F1 (KIR2DL5A), CD158F2 (KIR2DL5B), CD158K (KIR3DL2), CD160 (BY55), CD162 (SELPLG), CD226 (DNAM1), CD229 (SLAMF3), CD244 (SLAMF4), CD247 (CD3-zeta), CD258 (LIGHT), CD268 (BAFFR), CD270 (TNFSF14), CD272 (BTLA), CD276 (B7-H3), CD279 (PD-1), CD314 (NKG2D), CD319 (SLAMF7), CD335 (NK-p46), CD336 (NK-p44), CD337 (NK-p30), CD352 (SLAMF6), CD353 (SLAMF8), CD355 (CRTAM), CD357 (TNFRSF18), coestimulador inducible de células T (ICOS), LFA-1 (CD11a / CD18), NKG2C, DAP-10, ICAM-1, NKp80 (KLRF1), IL-2R beta, IL-2R gamma, IL-7R alfa, LFA -1, SLAMF9, LAT, GADS (GrpL), SLP-76 (LCP2), PAG1 / CBP, un ligando CD83, receptor Fc gamma, molécula MHC clase 1, molécula MHC clase 2, una proteína receptora de TNF, una proteína inmunoglobulina, un receptor de citocina, una integrina, activar receptores de células NK, o receptor de ligando de Toll, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM o fragmento o combinación de los mismos.

[0687] En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden una inmunoterapia, una terapia inmunoestimuladora, una terapia con citocinas, una terapia con quimiocinas, una terapia celular, una terapia génica y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la coadministración de uno o más anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno de los mismos, o sus conjugados anticuerpo-fármaco, moléculas multiespecíficas dirigidas a CD3, moléculas multiespecíficas dirigidas a CD16 o antígeno no inmunoglobulínico. -Dominios de unión o proteínas miméticas de anticuerpos dirigidas contra una o más dianas o antígenos asociados a tumores (TAA).

[0688] En algunas realizaciones, el dominio de unión al antígeno TCR o CAR o el agente inmunoterapéutico descrito en este documento (por ejemplo, anticuerpo monoespecífico o multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo o mimético de anticuerpo) se une a un antígeno asociado a tumor (TAA). En algunas realizaciones, el antígeno asociado a tumor se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); Molécula 1 similar a lectina de tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; variante III del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRvlll); ganglióside G2 (GD2); ganglióside GD3 (αNeuSAc (2-8) αNeuSAc (2-3) βDGaip (1-4) bDGIcp (1-1) Cer); ganglióside GM3 (αNeuSAc (2-3) βDGalp (1-4) βDGlcp (1-1) Cer); Receptor de GM-CSF; Miembro 17 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF17, BCMA); Molécula de adhesión de células de linfocitos B; Antígeno Tn ((Tn Ag) o (GaINAcu-Ser / Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); Receptor huérfano de tipo receptor tirosina quinasa 1 (RORI); Glicoproteína 72 asociada a tumores (TAG72); CD38; CD44v6; Antígeno carcinoembrionario (CEA); Molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); Subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); Mesotelina; Receptor alfa de interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA); Proteasa Serina 21 (Testisin o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); Antígeno A-2 alfa de HLA clase I; Antígeno HLA; Antígeno de Lewis (Y); CD24; Receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); Antígeno embrionario 4 específico de estadio (SSEA-4); CD20; delta como 3 (DLL3); Receptor alfa de folato; Receptor de folato beta, receptor de GDNF alfa 4, receptor de tirosina-proteína quinasa, ERBB2 (Her2 / neu); Mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); Receptor de APRIL; ADP ribosil ciclasa-1; Receptor de tirosina quinasa Ephb4, serina treonina quinasa DCAMKL1, aspartato beta-hidroxilasa, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión de células neurales (NCAM); Prostasa; fosfatasa de ácido prostático (PAP), factor de alargamiento 2 mutado (ELF2M); Ephrin B2;

proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP); receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); subunidad del proteasoma (prosoma, macrodolor), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100), proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR) y homólogo 1 del oncogén viral de leucemia murina de Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); receptor 3 de efrina tipo A (EphA3), Fucosyl GM1; molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); transglutaminasa 5 (TGS5); antígeno asociado a melanoma de alto peso molecular (HMWMAA); ganglиósido o-acetil-GD2 (OAcGD2); Receptor beta de folato, marcador endotelial tumoral 1 (TEM1 / CD248); relacionado con el marcador endotelial tumoral 7 (TEM7R); seis antígenos epiteliales transmembrana de la próstata I (STEAP1); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR); Receptor de clase C acoplado a proteína G grupo 5, miembro D (GPRCSD); Receptor de IL-15 (IL-15); marco de lectura abierto 61 del cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa del linfoma anaplásico (ALK); Ácido polisálico; 1 específico de placenta (PLAC1); porción de hexasacáridos de globoH glicoceramida (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplaquina 2 (UPK2); Receptor celular 1 del virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); pannexina 3 (PANX3); Receptor 20 acoplado a proteína G (GPR20); complejo de antígeno de linfocitos 6, locus K 9 (LY6K); Receptor olfatorio 51E2 (ORS IE2); Proteína del marco de lectura alternativo de TCR gamma (TARP); Proteína del tumor de Wilms (WT1); Antígeno 1 de cáncer / testículo (NY-ESO-1); Antígeno 2 de cáncer / testículo (LAGE-la); Antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); Antígeno 3 asociado a melanoma (MAGE-A3); Antígeno 4 asociado a melanoma (MAGE-A4); Receptor de células T beta 2 cadena C; Gen 6 variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína de esperma 17 (SPA17); Familia de antígenos X, miembro 1A (XAGE1); receptor 2 de la superficie celular de unión a angiopoyetina (Tie 2); antígeno 1 de testículo de cáncer de melanoma (MADCT-1); antígeno 2 de testículo de cáncer de melanoma (MAD-CT-2); Antígeno 1 relacionado con Fos; proteína tumoral p53, (p53); mutante p53; prostein; survivin; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata 1 (PCTA-1 o Galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por las células T 1 (MelanA o MARTI); Mutante de sarcoma de rata (Ras); transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos de corte de la translocación del sarcoma; inhibidor de la apoptosis del melanoma (ML-IAP); ERG (proteasa transmembrana, gen de fusión de serina 2 (TMPRSS2) ETS); N-acetilglucosaminiltransferasa V (NA17); proteína de caja apareada Pax-3 (PAX3); Receptor de andrógenos; Ciclina-A1; Ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma de oncogén viral de mielocitomatosis aviar v-myc (MYCN); Miembro de la familia Ras Homolog C (RhoC);

Proteína 2 relacionada con tirosinasa (TRP-2); Citocromo P450 1B1 (CYP IBI); Factor de unión a CCCTC (proteína de dedo de zinc) similar (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos), antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3 (SART3); Proteína de caja emparejada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a proacrrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); Una proteína de anclaje de quinasa 4 (AKAP-4); Proteína de reconocimiento de peptidoglicano, sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); Receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); ubicuo renal 1 (RUI); ubicuo renal 2 (RU2); legumain; virus del papiloma humano E6 (HPV E6); virus del papiloma humano E7 (HPV E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; Receptor 1 similar a inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIRI); Fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); Miembro 2 de la subfamilia A del receptor de tipo inmunoglobulina de leucocitos (LILRA2); Miembro f de la familia de tipo molécula CD300 (CD300LF); Miembro A de la familia 12 del dominio de lectina de tipo C (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); Módulo similar a EGF que contiene receptor de hormona similar a mucina 2 (EMR2); antígeno de linfocitos 75 (LY75); Glypican-2 (GPC2); Glypican-3 (GPC3); De tipo receptor Fc 5 (FCRL5); y polipéptido 1 similar a inmunoglobulina lambda (IGLL1). En algunas realizaciones, el objetivo es un epítopo del antígeno asociado al tumor presentado en un MHC.

[0689] En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona de CD150, 5T4, ActRIIA, B7, miembro 17 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B fibronectin, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína de la envoltura del VIH-1 gp120, glicoproteína de la envoltura del VIH-1 gp41, HLA-DR, antígeno alfa G de HLA de clase I, HM1.24, K-Ras GTPasa, HMW-MAA, Her2, Her2 / neu, IGF-1R, IL-11Ralpha, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R , Ia, Ii, L1-CAM, molécula de adhesión de células L1, Lewis Y, Ll-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, una proteína G receptor acoplado, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula de unión análoga exógena (ExoCBM), producto oncogénico, receptor anti-folato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrinaB2,

antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógeno , receptor de acetilcolina e fetal, proteína de unión a folato, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr, proteína 1 de membrana latente, proteína secretada BARF1, purinoceptor P2X7, sindecan-1, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livin, antígeno asociado a melanoma, mesotelina, homólogo de ratón doble minuto 2 (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno específico de próstata, tEGFR, tenascina, P2-Microgiobuiin, Fc Receptor-like 5 (FcRL5).

[0690] Ejemplos de terapias celulares incluyen, sin limitación: AMG-119, Algenpantucel-L, ALOFISEL®, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células asesinas naturales alogénicas activadas CNDO-109- AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 células madre hematopoyéticas, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia con células madre de médula ósea tratada con FT-1050, células CD4CARNK-92, SNK-01, NEXI-001, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas lentivirales, células CART-22, células T CAR EGFRt / 19-28z / 4-1BBL, células T 4H11-28z / fIL-12 / EFGRt autólogas, CCR5-SBC-728-HSPC CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502,CMD-601,CMD-602, CSG-005, Terapia con células T LAAP, terapia con células T knockout PD-1 (cáncer de esófago / NSCLC), terapia con células T con CAR anti-MUC1 (cáncer de esófago / NSCLC), terapia con células T con CAR anti-MUC1 + terapia con células T knockout PD-1 (cáncer de esófago / CPCNP), PBL mTCR anti-KRAS G12D, terapia con células T con CAR anti-CD123, terapia con células T TCR con neoantígeno mutado anti-mutado, tumor lisado / MUC1 / survivina Pep Vacuna de células dendríticas cargadas con activador, vacuna de células dendríticas autólogas (melanoma maligno metastásico, intradérmica / intravenosa), células T CAR anti-LeY-scFv-CD28-zeta, células T PRGN-3005, iC9-GD2-CAR-IL-15, HSC-100, ATL-DC-101, MIDRIX4-LUNG, MIDRIXNEO, FCR-001, terapia con células madre PLX, MDR-101, GeniusVac-Mel4, ilixadencel, terapia con células madre mesenquimales alogénicas, romyelocel L, CYNK-001, ProTrans, ECT-100, MSCTRAIL, dilanubicel, FT-516, ASTVAC- 2, E-CEL UVEC, CK-0801, células madre alógenas de células T alfa / beta CD3 + y células B CD19 + empobrecidas (enfermedades hematológicas, TBX-1400, HLCN-061, células Hu-PHEC derivadas del cordón umbilical (neoplasias hematológicas / anemia aplásica), AP-011, apceth-201, apceth-301, SENTI-101, terapia con células madre (cáncer de páncreas), ICOVIR15-cBiTE, CD33HSC / CD33 CAR-T, PLX-Immune, SUBCUVAX, terapia génica basada en células T gamma-delta alogénicas CRISPR (cáncer),

terapia génica basada en células NK alogénicas de donantes sanos CRISPR ex vivo (cáncer), terapia génica basada en células NK derivadas de células madre pluripotentes inducidas alogénicas ex vivo (tumor sólido) y terapia con células T con CAR anti-CD20 (linfoma no Hodgkin).

Los agentes adicionales para atacar tumores incluyen, entre otros:

[0691] Alfafetoproteína, como ET-1402 y AFP-TCR;

[0692] Receptor 1 de la toxina del ántrax, tal como terapia de células T anti-TEM8 CAR;

[0693] Miembro 17 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF17, BCMA), como bb-2121 (ide-cel), bb-21217, JCARH125, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, ET-140, P-BCMA-101, AUTO-2 (APRIL-CAR), JNJ-68284528;

[0694] Anticuerpos anti-CLL-1, como KITE-796. Véase, por ejemplo, PCT/US2017/025573;

[0695] Terapia de células de tanque anti-PD-L1-CAR, como KD-045;

[0696] Anti-PD-L1 t-haNK, como PD-L1 t-haNK;

[0697] anticuerpos anti-CD45, tales como 131I-BC8 (lomab-B);

[0698] anticuerpos anti-HER3, tales como LJM716, GSK2849330;

[0699] anticuerpos anti-CD52, como alemtuzumab;

[0700] Modulador del receptor APRIL, tal como terapia de células T con CAR anti-BCMA, Descartes-011;

[0701] Modulador del receptor ADP ribosil ciclasa-1 / APRIL, tal como terapia dual de células T CAR anti-BCMA / anti-CD38; CART-ddBCMA;

[0702] Homólogo 6 de B7, tal como CAR-NKp30 y CAR-B7H6;

[0703] Antígeno de linfocitos B CD19, como TBI-1501, CTL-119 células T huCART-19, l iso-cel, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), axicabtagene ciloleucel KTE-C19, Yescarta®), KTE-X19, US7741465, Células T que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, células T que expresan CD19 / 4-1BBL, C-CAR-011 , CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-células T zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110; terapia de células T con CAR anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda de células B, Universiti Kebangsaan Malaysia); terapia de células T con

CAR anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda / linfoma no Hodgkin, University Hospital Heidelberg), terapia de células T con CAR anti-CD19 (expresión de IL-6 silenciada, cáncer, tecnología de biomedicina Unicar-Therapy de Shanghai), MB-CART2019.1 (CD19 / CD20), GC-197 (CD19 / CD7), CLIC-1901, ET-019003, células anti-CD19-STAR-T, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19 / APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19 / CD20), CTA-101, WZTL-002, células T con doble CAR anti-CD19 / anti-CD20 (linfocitos crónicos leucemia / linfomas de células B), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19 / APRIL), GC-022 (CD19 / CD22), CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt que expresa Tn / mem; UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540;

[0704] Células CART anti-CD19 alogénicas, tales como GC-007G;

[0705] Células T alogénicas que expresan CD20 CAR, como LB-1905;

[0706] Modulador del receptor APRIL; Modulador 7 miembro de la familia SLAM, BCMA-CS1 cCAR;

[0707] Antígeno tumoral de células dendríticas autólogas (ADCTA), como ADCTA-SSI-G;

[0708] Antígeno de linfocito B CD20, tal como ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A;

[0709] Antígeno de linfocito B CD19 / antígeno 22 de linfocito B, tal como TC-310;

[0710] Adhesión de células de antígeno 22 de linfocitos B, tales como UCART-22, JCAR-018 WO2016090190;

[0711] Moduladores NY-ESO-1, tales como GSK-3377794, TBI-1301, GSK3537142;

[0712] Anhidrasa carbónica, como DC-Ad-GMCAIX;

[0713] Gen suicida de la caspasa 9, como CaspaCIDe DLI, BPX-501;

[0714] CCR5, como SB-728;

[0715] Inhibidor del gen CCR5 / gen TAT / estimulador del gen TRIM5, tales como células progenitoras hematopoyéticas autólogas CD34 positivas transducidas con señuelo del vector de lentivirus CCR5 shRNA / TRIM5alpha / TAR;

[0716] CDw123, como MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123;

[0717] CD4, como ICG-122;

[0718] Moduladores de CD5, tales como células CART CD5.28z;

[0719] Anti-CD22, como anti-CD22 CART;

[0720] Anti-CD30, como TT-11;

[0721] CD33, como CIK-CAR.CD33, CD33CART;

[0722] Doble anti-CD33 / anti-CLL1, como LB-1910;

[0723] CD38, como T-007, UCART-38;

[0724] Ligando CD40, tal como BPX-201, MEDI5083;

[0725] CD56, tales como células asesinas naturales negativas para CD3 positivas para CD56 alogénicas (neoplasias mieloides);

[0726] Modulador CD19 / CD7, como GC-197;

[0727] Modulador de CD7 del antígeno de células T, tal como terapia de células T con CAR anti-CD7 (neoplasias hematológicas hematológicas positivas para CD7);

[0728] Modulador CD123, como UniCAR02-T-CD123;

[0729] Anti-CD276, como anti-CD276 CART;

[0730] Moduladores de la proteína 5 de CEACAM, tales como MG7-CART;

[0731] Claudin 6, como CSG-002;

[0732] Claudin 18.2, como LB-1904;

[0733] Clorotoxina, como CLTX-CART;

[0734] EBV dirigido, tal como CMD-003;

[0735] MUC16EGFR, tales como células T autólogas 4H11-28z / fIL-12 / EFGRt;

[0736] Endonucleasa, como PGN-514, PGN-201;

[0737] Linfocitos T específicos del virus de Epstein-Barr, tales como TT-10;

[0738] Antígeno nuclear de Epstein-Barr 1 / proteína de membrana latente 1 / modulador de la proteína secretada BARF1, tal como TT-10X;

[0739] Erbb2, como CST-102, CIDeCAR;

[0740] Gangliósido (GD2), como 4SCAR-GD2;

[0741] Células T gamma delta, como ICS-200;

[0742] folato hidrolasa 1 (FOLH1, glutamato carboxipeptidasa II, PSMA; NCBI Gen ID: 2346), tal como CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN, P-PSMA-101;

[0743] Glypican-3 (GPC3), como TT-16, GLYCAR;

[0744] Hemoglobina, como PGN-236;

[0745] Receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, tal como anti-cMet RNA CAR T;

[0746] Modulador alfa del antígeno A-2 HLA de clase I, tal como FH-MCVA2TCR;

[0747] Modulador del antígeno 4 asociado al antígeno A-2 alfa / melanoma de HLA clase I, tal como ADP-A2M4CD8;

[0748] Modulador de antígeno HLA, como FIT-001, NeoTCR-P1;

[0749] Proteína E7 del virus del papiloma humano, como KITE-439. Véase, por ejemplo, PCT / US2015 / 033129;

[0750] Modulador ICAM-1, como AIC-100;

[0751] Receptor III de inmunoglobulina gamma Fc, tal como ACTR087;

[0752] IL-12, como DC-RTS-IL-12;

[0753] Agonista de IL-12 / mucina 16, como JCAR-020;

[0754] IL-13 alfa 2, como MB-101;

[0755] Agonista del receptor de IL-15, como PRGN-3006, ALT-803; proteína de fusión interleucina-15 / Fc (por ejemplo, XmAb24306); interleucina-15 recombinante (por ejemplo, AM0015, NIZ-985); IL-15 pegilada (por ejemplo, NKTR-255);

[0756] IL-2, como CST-101;

[0757] Ligando de interferón alfa, tal como vacuna de células tumorales autólogas + CpG-B sistémico + IFN-alfa (cáncer);

[0758] K-Ras GTPasa, tal como terapia celular anti-KRAS G12V mTCR;

[0759] Molécula de adhesión de células neurales L1 L1CAM (CD171), tal como JCAR-023;

[0760] Proteína de membrana latente 1 / proteína de membrana latente 2, tales como células dendríticas autólogas transducidas con Ad5f35-LMPd1-2;

[0761] Modulador de antígeno de melanoma MART-1, tal como PBMC diseñado MART-1 F5 TCR;

[0762] Antígeno 10 asociado a melanoma, tal como MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;

[0763] Antígeno 3 asociado a melanoma / antígeno 6 asociado a melanoma (MAGE A3 / A6) tal como KITE-718 (véase, por ejemplo, PCT / US2013 / 059608);

[0764] Mesotelina, como CSG-MESO, TC-210;

[0765] Modulador de mucina 1, como ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053;

[0766] Anti-MICA / MICB, como CYAD-02;

[0767] NKG2D, como NKR-2;

[0768] Receptor de tirosina quinasa Ntrkr1, tal como JCAR-024;

[0769] Receptor de células PRAMET, como BPX-701;

[0770] Modulador de antígeno de células madre de próstata, como MB-105;

[0771] Modulador del homólogo 1 de rotonda, como ATCG-427;

[0772] Modulador de proteína de reconocimiento de peptidoglicano, tal como vacuna de células tumorales autólogas modificadas con el gen Tag-7;

[0773] PSMA, tal como terapia con células T PSMA-CAR (vector lentiviral, cáncer de próstata resistente a la castración);

[0774] Modulador 7 del miembro de la familia SLAM, como IC9-Luc90-CD828Z;

[0775] Modulador del receptor de TGF beta, tales como células T DNR.NPC;

[0776] Linfocitos T, como TT-12;

[0777] Estimulador de linfocitos T, como ATL-001;

[0778] Modulador del receptor de TSH, como ICTCAR-051;

[0779] Linfocitos infiltrantes de tumores, tales como LN-144, LN-145; y/o

[0780] Proteína del tumor de Wilms, como JTCR-016, WT1-CTL.

<u>Agonistas del receptor tirosina quinasa 3 relacionado con fms (FLT3)</u>

[0781] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con un agonista del receptor tirosina quinasa 3 relacionado con fms (FLT3); FLK2;

STK1; CD135; FLK-2; ID del gen NCBI: 2322). Los ejemplos de agonistas de FLT3 incluyen CDX-301 y GS-3583.

Regulador de apoptosis MCL1, inhibidores de miembros de la familia BCL2 (MCL1)

[0782] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un inhibidor del regulador de apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bcl2-L-3; mcl1 / EAT; ID del gen NCBI: 4170). Ejemplos de inhibidores de MCL1 incluyen AMG-176, AMG-397, S-64315 y AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037 y los descritos en WO2018183418, WO2016033486, WO2019222112 y WO2017147410.

Inhibidores de proteínas que contienen SH2 inducibles por citocinas (CISH)

[0783] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento, se combina con un inhibidor de proteína que contiene SH2 inducible por citocinas (CISH; CIS; G18; SOCS; CIS-1; BACTS2; NCBI Gen ID: 1154). Los ejemplos de inhibidores de CISH incluyen los descritos en los documentos WO2017100861, WO2018075664 y WO2019213610.

Editores de genes

[0784] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se combina con un editor de genes. Los sistemas ilustrativos de edición de genes que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, un sistema CRISPR / Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas autodirigidas (por ejemplo, un ARCUS) y un sistema de meganucleasas autodirigidas.

Otros fármacos con objetivos no especificados

[0785] En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en este documento se combina con inmunoglobulina humana (formulación líquida al 10%), Cuvitru (inmunoglobulina humana (solución al 20%), levofolinato disódico, IMSA-101, BMS-986288, IMUNO BGC Moreau RJ, R- OKY-034F, GP-2250, AR-23, levofolinato de calcio, porfímero de sodio, RG6160, ABBV-155, CC-99282, polifeprosan 20 con carmustina, Veregen, gadoxetato disódico, gadobutrol, gadoterato de meglumina, gadoteridol, 99mTc-sestamibi, pomalidomida, pacibanil o valrubicina.

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

[0786] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. En algunos casos, el agente terapéutico adicional puede ser inhibidores de la proteasa del VIH,

inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, inhibidores de la cápside del VIH, inhibidores de Tat o Rev del VIH, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores genéticos, editores Cas9, nucleasas con dedos de zinc, nucleasas autoguiadas, nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares (tales como receptor de antígeno quimérico de células T, CAR-T y receptores de células T modificados, TCR-T, terapias con células T autólogas, células B modificadas genéticamente), agentes de reversión de la latencia, terapias inmunitarias, fosfatidilinositol 3 inhibidores de -quinasa (PI3K), Anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de isomerasa de disulfuro de proteína, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la metiltransferasa del ADN, VIH moduladores del gen vif, Antagonistas de dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa de linaje mixto-3 (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, antagonistas de la integrina, inhibidores de nucleoproteínas, factor de empalme moduladores, dominio COMM que contiene moduladores de proteína 1, Inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores dendríticos que capturan ICAM-3 sin integrina 1, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de transcriptasa inversa, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica del VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

[0787] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en medicamentos combinados para el VIH, otros medicamentos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, Inhibidores de la entrada del VIH (fusión), inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias de base inmunitaria, inhibidores de

PI3K, anticuerpos del VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" y combinaciones de los mismos.

2. Virus de la hepatitis B

[0788] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre fármacos de combinación del VHB, vacunas contra el VHB, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, como moduladores del receptor (TLR), ligandos del receptor de interferón alfa, inhibidores de hialuronidasa, inhibidores del antígeno central de la hepatitis b (HBcAg), inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis b (HBsAg), inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la entrada del virus del VHB, oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral, ARN de interferencia cortos (ARNip) y ARNdd, moduladores de endonucleasas, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores del antígeno E del VHB, inhibidores del ADN circular covalentemente cerrado (ADNcc), agonistas del receptor X de farnesoide, agonistas de STING, anticuerpos anti-VHB, antagonistas de quimiocinas CCR2, agonistas de timosina, citocinas, moduladores de nucleoproteínas, Estimuladores del gen 1 inducibles por ácido retinoico, estimuladores de NOD2, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), inhibidores de la vía de la indolamina-2, 3-dioxigenasa (IDO), inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, timosina alfa-1 recombinante, inhibidores de la tirosina quinasa de bruton (BTK), inhibidores de KDM, inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la arginasa, terapia génica y terapia celular, editores de genes, terapia con células CAR-T, terapia con células TCR-T y otros medicamentos contra el VHB.

[0789] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse o combinarse con uno o más de un agente quimioterapéutico, un inmunomodulador, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo terapéutico, una vacuna terapéutica, un anticuerpo biespecífico y una proteína terapéutica "similar a un anticuerpo" (como DARPins®, anticuerpos anti-pMHC similares a TCR, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC), modificadores de genes o editores de genes (como CRISPR Cas9, nucleasas con dedos de zinc, endonucleasas autodirigidas, meganucleasas autodirigidas (p. Ej., ARCUS), nucleasas sintéticas, TALEN), terapias celulares como CAR-T (receptor de células T de antígeno quimérico) y TCR-T (un receptor de células T modificado) o cualquier combinación de los mismos.

[0790] En algunas realizaciones, un agente como se describe en el presente documento se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, como inhibidores de 3-dioxigenasa (IDO), modulador de apolipoproteína A1, inhibidores de arginasa, linfocitos B y T inhibidores atenuadores, inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, de acuerdo con sus sigles en inglés), antagonista de quimiocinas CCR2, inhibidores de CD137, inhibidores de CD160, inhibidores de CD305, agonista y modulador de CD4, compuestos dirigidos al antígeno central de la hepatitis B (HBcAg), moduladores alostéricos de proteínas centrales, inhibidores de ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA), inhibidores de ciclofilina, inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4), inhibidor de la ADN polimerasa, moduladores de endonucleasa, modificadores epigenéticos, agonistas del receptor Farnesoid X, inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, Inhibidores de la replicación del VHB, inhibidores de la ARNasa del VHB, inhibidores de la entrada del virus del VHB, inhibidores de HBx, modulador de la proteína de envoltura grande de la hepatitis B, estimulador de la proteína de la envoltura grande de la hepatitis B, modulador de la proteína estructural de la hepatitis B, inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores de la secreción o ensamblaje del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), inhibidores del antígeno E del virus de la hepatitis B, inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B, Inhibidor de la proteína estructural del virus de la hepatitis, inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidor de la hialuronidasa, inhibidor de la apoptosis, inhibidores de la familia de proteínas (IAP), agonista de IL-2, agonista de IL-7, inmunomoduladores, inhibidores de indolamina-2, inhibidores de ribonucleótido reductasa, ligando de interleucina-2, inhibidores de ipi4, inhibidores de lisina desmetilasa, inhibidores de histona desmetilasa, inhibidores de KDM1, inhibidores de KDM5, inhibidores de la subfamilia del gen 1 del receptor de linfocitos de células asesinas similares a lectina, inhibidores del miembro 1 de activación de linfocitos G 3 inhibidores, activadores del receptor de linfotoxina beta, moduladores de Axl, moduladores de B7-H3, moduladores de B7-H4, moduladores de CD160, moduladores de CD161, moduladores de CD27, moduladores de CD47, moduladores de CD70, moduladores de GITR, moduladores de HEVEM, moduladores de ICOS, moduladores de Mer, moduladores de NKG2A, moduladores de NKG2D, moduladores de OX40, moduladores de SIRPalpha, moduladores de TIGIT, moduladores de Tim-4, moduladores de Tyro, inhibidores del polipéptido cotransportador de taurocolato de Na + (NTCP), inhibidores del receptor de células asesinas naturales 2B4, estimulador del gen NOD2, inhibidor de nucleoproteína, moduladores de nucleoproteína, agonista del receptor de OX-40 , Inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidor de peptidilprolil isomerasa, inhibidores de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), estimulador del gen 1 inducible por ácido retinoico, inhibidor de la transcriptasa inversa,

inhibidor de la ribonucleasa, inhibidor de la ARN ADN polimerasa, inhibidor del gen SLC10A1, miméticos de SMAC, inhibidor de la tirosina quinasa Src, estimulador de generadores de interferonistas (STING) estimuladores de NOD1, Inhibidor de la glucoproteína CD28 de superficie de células T, modulador de glucoproteína CD8 de superficie de células T, agonista de timosina, ligando de timosina alfa 1, inhibidores de Tim-3, agonistas de TLR-3, agonistas de TLR-7, agonistas de TLR-9, agonistas de TLR9 o estimulador de genes, moduladores del receptor de peaje (TLR), inhibidores de la ribonucleótido reductasa viral y combinaciones de los mismos.

B. Terapias de combinación ejemplificadas

1. Cáncer

Tratamiento combinado de linfoma o leukemia

[0791] Algunos agentes de quimioterapia son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleucina, alvocidib, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitimocito, trióxido de arsénico, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, beta aletina, BMS-345541 bortezomib (VELCADE®, PS-341), briostatina 1, bulsulfán, campath-1H, carboplatino, carfilzomib (Kyprolis®), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucilo, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), cisplatino, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina, y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucina diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, doxorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida y etopósido), enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamicina (17 AAG), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vinrabmetina, doxotrexateicina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013), pomalidomida (POMALYST® / IMNOVID®) células asesinas activadas por linfoquinas, MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafina gadolinio, micofenolato de mofetilo, nelarabina, obatoclax (GX15-070), oblimersen, octreotida acetato de ácidos grasos omega-3 IgG (WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorrubicina liposomal PEGilada, perifosina, prednisolona, prednisona, ligando de flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa

recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina 12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE) y R MCP (rituximab y MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafilo, simvastatina, sirolimus, estiril sulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CCl-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilclafida) y ácido hidroxamuraico venerafenib® (ácido hidroxámico) ABT-199).

[0792] Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como indio-111, itrio-90 y yodo-131. Los ejemplos de terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, yodo-131 tositumomab (BEXXAR®), itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

[0793] Las terapias mencionadas anteriormente se pueden complementar o combinar con un trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratadas in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica de inmunoenzimas, terapia con rayos gamma de cobalto 60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas no mieloablativas.

Terapia combinada de linfomas no Hodgkin

[0794] El tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH), especialmente los de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), MCP (mitoxantrona, clorambucilo, prednisolona), todos opcionalmente incluyendo rituximab (R) y similares), radioinmunoterapia y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia.

[0795] Ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de los cánceres de linfocitos B / LNH incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab , SGN-40 y anti-CD74.

[0796] Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales utilizados en el tratamiento de los cánceres de linfocitos B / LNH incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab.

[0797] Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para los cánceres de linfocitos B / LNH incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), R-FCM, R-CVP y R MCP.

[0798] Ejemplos de radioinmunoterapia para los cánceres de células B / NHL incluyen itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

Terapia combinada para linfoma de células del manto

[0799] Los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapias combinadas como CHOP, hyperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias de combinación R-CHOP, hyperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas anteriormente se puede combinar con el trasplante de células madre o ICE para tratar el MCL.

[0800] Un enfoque alternativo para tratar el MCL es la inmunoterapia. Una inmunoterapia usa anticuerpos monoclonales como rituximab. Otro usa vacunas contra el cáncer, como GTOP-99, que se basan en la composición genética del tumor de un paciente individual.

[0801] Un enfoque modificado para tratar el MCL es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como yodo-131 tositumomab (BEXXAR®) e itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se usa en tratamiento secuencial con CHOP.

[0802] Otros enfoques para tratar el MCL incluyen el trasplante autólogo de células madre junto con quimioterapia de dosis alta, la administración de inhibidores del proteasoma como bortezomib (VELCADE® o PS-341) o la administración de agentes antiangiogénicos como la talidomida, especialmente en combinación con rituximab.

[0803] Otro enfoque de tratamiento es la administración de fármacos que conducen a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

[0804] Un enfoque de tratamiento adicional incluye la administración de inhibidores de mTOR, que pueden conducir a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular.

Ejemplos no limitantes son sirolimus, temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxtalisib, GSK-2126458 y temsirolimus en combinación con RITUXAN®, VELCADE® u otros agentes quimioterapéuticos.

[0805] Se han divulgado otras terapias recientes para MCL. Estos ejemplos incluyen flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (selicicilib, CYC202), estiril sulfonas, obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos anti-receptores de muerte TRAIL DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL®, CCl-779) , everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID®, CC-5013) y geldanamicina (17 AAG).

Terapia combinada de macroglobulinemia de Waldenstrom

[0806] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) incluyen aldesleucina, alemtuzumab, alvocidib, amifostina trihidrato, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, antitimocitos globulina, trióxido de arsénico, tumor humano autólogo derivado de HS-2-PC 96 inhibidor de proteínas de la familia ABT-263, beta aletina, bortezomib (VELCADE®), briostatina 1, busulfán, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, cisplatino, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucina diftitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, hidrocloruro de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (hLL2-anticuerpo humanizado anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ibrutinib, ifosfamida, indio-111 anticuerpo monoclonal MN-14, yodo-131 tositumomab, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, células asesinas activadas por linfocinas, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (como tisagenlecleucel-T, CART-19, CTL-019), anticuerpo monoclonal CD20, motexafina gadolinio, micofenolato de mofetilo, nelarabina, oblimerseno, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, Clorhidrato de doxorrubicina liposomal pegilado, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina 11 recombinante, interleucina 12 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA®), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, ulocuplumab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat, vacuna de péptido WT1 126-134, vacuna de péptido análogo de WT-1, ibritumomab tiuxetan de itrio-90, epratuzumab humanizado de itrio-90 y cualquier combinación de los mismos.

[0807] Ejemplos de procedimientos terapéuticos usados para tratar la WM incluyen trasplante de células madre de sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, irradiación corporal total, infusión de células madre, ablación de médula ósea con soporte de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica tratada in vitro, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnicas de inmunoenzimas, terapia con rayos gamma de cobalto 60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas no mieloablativas.

Tratamiento combinado difuso de linfoma de células B grandes

[0808] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) incluyen ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para la WM y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R ICE.

Terapia combinada de leucemia linfocítica crónica

[0809] Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) incluyen clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, pentostatina, cladribina, doxorrubicina, vincristina, prednisona, prednisolona, alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para la WM y quimioterapia y quimioinmunoterapia combinadas, incluidos los siguientes regímenes combinados comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

Terapia de combinación de mielofibrosis

[0810] Los agentes inhibidores de la mielofibrosis incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de hedgehog, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) e inhibidores de tirosina quinasa. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de hedgehog son saridegib y vismodegib. Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, pero no se limitan a, pracinostat y panobinostat. Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la tirosina quinasa son lestaurtinib, bosutinib, imatinib, radotinib y cabozantinib.

Terapia combinada para el trastorno hiperproliferativo

[0811] La gemcitabina, nab-paclitaxel y gemcitabina / nab-paclitaxel se pueden usar con un inhibidor de JAK y / o un inhibidor de PI3Kδ para tratar trastornos hiperproliferativos.

Terapia combinada para el cáncer de vejiga

[0812] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorrubicina, fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, idosfamida, Interferón alfa-2b, metotrexato, mitomicina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, tiotepa, vinblastina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada para el cáncer de mama

[0813] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, Letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilada, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada triple negativa contra el cáncer de mama

[0814] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de mama triple negativo incluyen ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirrubicina, fluorouracilo, paclitaxel y combinaciones de los mismos.

Terapia de combinación del cáncer colorectal

[0815] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer colorrectal incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de cáncer de próstata resistente a la castración

[0816] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración incluyen abiraterona, cabazitaxel, docetaxel, enzalutamida, prednisona, sipuleucel-T y cualquier combinación de los mismos.

Tratamiento combinado del cáncer de esófago y de unión esofagogástrica

[0817] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de unión esofágica y esofagogástrica incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de cáncer de estómago

[0818] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirrubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de cáncer de cabeza y cuello

[0819] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación del cáncer hepatobiliar

[0820] Los agentes terapéuticos usados para tratar el cáncer hepatobiliar incluyen capecitabina, cisplatino, fluoropirimidina, 5-fluorourcilo, gemecitabina, oxaliplatino, sorafenib y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación de carcinoma hepatocellular

[0821] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el carcinoma hepatocelular incluyen capecitabina, doxorrubicina, gemcitabina, sorafenib y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de cáncer de pulmón no microcítico

[0822] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) incluyen afatinib, paclitaxel unido a albúmina, alectinib, bevacizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed, ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de cáncer de pulmón microcítico

[0823] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de pulmón microcítoco (CPM) incluyen bendamustina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etopósido, gemcitabina, ipilimumab, irinotecan, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecan, vincristina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia de combinación de melanoma

[0824] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de melanoma incluyen paclitaxel unido a albúmina, carboplatino, cisplatino, cobiemtinib, dabrafenib, dacrabazina, IL-2, imatinib, interferón alfa-2b, ipilimumab, nitrosourea, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pilimumab, temozolomida, trametinib, vemurafenib, vinblastina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de cáncer de ovario

[0825] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, acetato de leuprolida, doxorrubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalán, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada del cáncer de pancreas

[0826] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-fluorourcilo, paclitaxel unido a albúmina, capecitabina, cisplatino, docetaxel, erlotinib, fluoropirimidina, gemcitabina, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel y cualquier combinación de los mismos.

Terapia combinada de carcinoma de células renales

[0827] Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el carcinoma de células renales incluyen axitinib, bevacizumab, cabozantinib, erlotinib, everolimus, levantinib, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus y cualquier combinación de los mismos.

Mutaciones de Fc que prolongan la vida media en suero

[0828] En algunas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc del anticuerpo dirigido comprenden modificaciones de aminoácidos que promueven una vida media aumentada en suero de la molécula anti-unión. Se han descrito mutaciones que aumentan la vida media de un anticuerpo. En una realización, la región Fc o dominio Fc de una o ambas de la cadena pesada dirigida a CD3 y la cadena pesada dirigida al antígeno del VIH comprenden una sustitución de metionina por tirosina en la posición 252 (numeración EU), una sustitución de serina por treonina en la posición 254 (numeración de la UE) y una sustitución de treonina por ácido glutámico en la posición 256 (numeración de la UE). Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 7.658.921. Este tipo de mutante, designado como "mutante YTE" exhibe una vida media aumentada cuatro veces en relación con las versiones de tipo salvaje del mismo anticuerpo (Dall'Acqua, *et al.*, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006); Robbie, *et al.*, Antimicrob Agents

Chemotherap., 57 (12): 6147-6153 (2013)). En ciertas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc de una o ambas de la cadena pesada dirigida a CD3 y la cadena pesada dirigida al antígeno del VIH comprenden un dominio constante de IgG que comprende una, dos, tres o más sustituciones de aminoácidos de residuos de aminoácidos en posiciones 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 y 428-436 (numeración de la UE). Alternativamente, las sustituciones de M428L y N434S ("LS") pueden aumentar la vida media farmacocinética de la molécula de unión al antígeno multiespecífica. En otras realizaciones, la región Fc o el dominio Fc de una o ambas de la cadena pesada dirigida a CD3 y la cadena pesada dirigida al antígeno del VIH comprenden una sustitución M428L y N434S (numeración EU). En otras realizaciones, la región Fc o dominio Fc de una o ambas de la cadena pesada dirigida a CD3 y la cadena pesada dirigida al antígeno del VIH comprenden mutaciones T250Q y M428L (numeración EU). En otras realizaciones, la región Fc o el dominio Fc de una o ambas de la cadena pesada dirigida a CD3 y la cadena pesada dirigida al antígeno del VIH comprenden mutaciones H433K y N434F (numeración EU).

Efector que mejora las mutaciones de Fc

[0829] En algunas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc del anticuerpo comprenden modificaciones postraduccionales y / o de aminoácidos que aumentan la actividad efectora, por ejemplo, tienen una unión de FcγIIIa mejorada y una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos aumentada (ADCC). En algunas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc del anticuerpo comprende modificaciones DE (es decir, S239D e I332E por numeración EU) en la región Fc. En algunas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc del anticuerpo comprende modificaciones DEL (es decir, S239D, I332E y A330L por numeración EU) en la región Fc. En algunas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc del anticuerpo comprende modificaciones DEA (es decir, S239D, I332E y G236A por numeración EU) en la región Fc. En algunas realizaciones, la región Fc o el dominio Fc del anticuerpo comprende modificaciones DEAL (es decir, S239D, I332E, G236A y A330L por numeración EU) en la región Fc. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 7.317.091; 7,662,925; 8.039.592; 8.093.357; 8.093.359; 8,383,109; 8,388,955; 8,735,545; 8,858,937; 8,937,158; 9.040.041; 9.353.187; 10.184.000; y 10.584.176. Las modificaciones de aminoácidos adicionales que aumentan la actividad efectora, por ejemplo, tienen una unión mejorada de FcγIIIa y una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos aumentada (ADCC) incluyen sin limitación (numeración EU) F243L / R292P / Y300L / V305I / P396L; S298A / E333A / K334A; o L234Y / L235Q / G236W / S239M / H268D / D270E / S298A en un primer dominio Fc y D270E / K326D / A330M / K334E en un segundo dominio Fc. Las mutaciones de aminoácidos que aumentan la unión de

C1q y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) incluyen sin limitación (numeración de la UE) S267E / H268F / S324T o K326W / E333S. Las mutaciones de la región Fc que mejoran la actividad efectora se revisan, por ejemplo, en Wang, et al., *Protein Cell* (2018) 9 (1): 63–73; y Saunders, *Front Immunol.* (2019) 10: 1296.

[0830] En otras realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene glicosilación modificada, que, por ejemplo, puede introducirse postraduccionalmente o mediante ingeniería genética. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se afucosila, por ejemplo, en un sitio de glicosilación presente en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. La mayoría de los anticuerpos monoclonales aprobados son del isotipo IgG1, donde dos oligosacáridos de tipo complejo biantenario unidos a N se unen a la región Fc. La región Fc ejerce la función efectora de ADCC a través de su interacción con los receptores de leucocitos de la familia FcγR. Los anticuerpos monoclonales afucosilados son anticuerpos monoclonales diseñados de manera que los oligosacáridos en la región Fc del anticuerpo no tengan unidades de azúcar fucosa.

2. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

[0831] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un fármaco de combinación para el VIH. Los ejemplos de fármacos de combinación que se pueden emplear con un agente de esta divulgación incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF + FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina, tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); BIKTARVY (bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida), DOVATO, TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC + AZT + 3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir e

hidrocloruro de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudina, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + hidrocloruro de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; cabotegravir + rilpivirina; elpida (elsulfavirina; VM-1500; VM-1500A).

[0832] Ejemplos de otros medicamentos para tratar el VIH que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprone, Gamimune, metenkefalin, naltrexone, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicaffeoylquinic, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, Terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

Inhibidores de la proteasa del VIH

[0833] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de la proteasa del VIH. Ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607 y TMC-310911.

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

[0834] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor no nucleósido o no nucleótido. Ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 y elsulfavirina (VM-1500).

[0835] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un nucleósido o inhibidor de nucleótidos del VIH. Ejemplos de inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil; CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-8583, VM-2500 y KP-1461.

Inhibidores de la integrasa del VIH

[0836] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de la integrasa del VIH. Ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, Ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados de éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de dicetoquinolin-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T 169, VM-3500 y cabotegravir.

[0837] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un sitio no catalítico del VIH o un inhibidor de la integrasa alostérico (NCINI). Ejemplos de inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico o alostérico del VIH (NCINI) que se pueden combinar con un agente de esta descripción incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

[0838] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de la entrada del VIH. Los ejemplos de inhibidores de la entrada (fusión) del VIH que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la unión de CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

[0839] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de CCR5. Ejemplos de inhibidores de CCR5 que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120 / CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680, y vMIP (Haimipu).

[0840] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de gp41. Ejemplos de inhibidores de gp41 que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, enfuvirtida biobetter, enfuvirtida biosimilar, inhibidores de la fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trímero PIE-12 y sifuvirtida.

[0841] En algunas realizaciones, los agentes se combinan con un inhibidor de la unión de CD4. Los ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen ibalizumab y análogos de CADA.

[0842] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de gp120. Ejemplos de inhibidores de gp120 que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068.

[0843] En algunas realizaciones, el agente descrito en este documento se combina con un inhibidor de CXCR4. Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

[0844] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de la maduración del VIH. Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen BMS-955176, GSK-3640254 y GSK-2838232.

Agentes de reversión de latencia

[0845] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un agente de inversión de latencia (LRA). Ejemplos de agentes de reversión de la latencia que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen agonistas del receptor de tipo toll (TLR) (incluidos agonistas de TLR7, *p. ej.,* GS-9620), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de Smyd2, Inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, antagonistas de IAP (inhibidor de proteínas de apoptosis, como APG-1387, LBW-242), miméticos de SMAC

(incluidos TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406), PMA , SAHA (ácido suberanilohidroxámico o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), NIZ-985, anticuerpos moduladores de IL-15 (incluyendo IL-15, proteínas de fusión de IL-15 y agonistas del receptor de IL-15), JQ1, disulfiram, anfotericina B, e inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largazol, APH-0812 y GSK-343. Los ejemplos de activadores de PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de histona desacetilasa (HDAC)

[0846] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un inhibidor de una histona desacetilasa, p. Ej. histona desacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ID de gen: 9734). Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, entre otros, abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, jauisinostat (YNY-26481585), resminostat, ricolinostat, romidepsina, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat, entinostat.

Inhibidor de la cápside

[0847] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de la cápside. Ejemplos de inhibidores de la cápside que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside. Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH, GS-6207, GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1-15 series, y compuestos descritos en esta patente (GSK WO2019 / 087016)

Moduladores de puntos de control inmunológico

[0848] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores y / o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes. El bloqueo o inhibición de los puntos de control inmunitarios inhibidores puede regular positivamente la activación de células T o células NK y prevenir el escape inmunológico de las células infectadas. La activación o estimulación de los puntos de control inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en la terapéutica infecciosa. En

algunas realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunológico regulan las respuestas de las células T (por ejemplo, revisado en Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37: 110). En algunas realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunológico regulan las respuestas de las células NK (p. Ej., Revisado en Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31: 64-75 y Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18 (11): 671-688).

[0849] Los ejemplos de proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), dominio transmembrana e inmunoglobulina que contiene 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de la activación de células T (VTCN1, B7H4); Receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células asesinas naturales (NCR3LG1, B7H6); 2 de asociación de HERV-H LTR (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); Secuencia A relacionada con polipéptido de MHC clase I (MICA); Secuencia B relacionada con polipéptido de MHC de clase I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión de células de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); Molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); Que contiene dominio de inmunoglobulina relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); Inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); señalización del miembro 1 de la familia de moléculas de activación linfocítica (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); Miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352); Miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319); Proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); Proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); Proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5);

transcrito temprano de ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); activador de linfocitos 3 (CD223); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR, CD158E1); receptor C1 de tipo lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor K1 de tipo lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); receptor C2 de tipo lectina de células asesinas (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor C3 de tipo lectina de células asesinas (KLRC3, NKG2E); receptor C4 de tipo lectina de células asesinas (KLRC4, NKG2F); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 de tipo lectina de células asesinas (KLRD1); y miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7).

[0850] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células T ilustrativas incluyen, sin limitación, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de la activación de células T (VTCN1, B7H4); Receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); Que contiene dominio de inmunoglobulina relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1). En algunas realizaciones, los agentes, como se describen en el presente documento, se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o

receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células T. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células T ilustrativas incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador inducible de células T (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión de células de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155). *Véase, por ejemplo, Xu y col., J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37: 110.

[0851] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células NK. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células NK ilustrativas incluyen, sin limitación, receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor C1 de tipo lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); y receptor D1 de tipo lectina de células asesinas (KLRD1, CD94). En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células NK. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células NK ilustrativas incluyen, sin limitación, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor K1 de tipo lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); Miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). See, e.g., Davis, et al., Semin inmunológicas. (2017) 31: 64-75; Fang, et al., Semin inmunológicas. (2017) 31: 37-54; and Chiossone, et al., Nat Rev inmunológicas. (2018) 18 (11): 671-688.

[0852] En algunas realizaciones, uno o más inhibidores del punto de control inmunológico comprende un inhibidor proteínico (por ejemplo, anticuerpo o fragmento del mismo, o anticuerpo mimético) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas realizaciones, uno o más inhibidores del punto de control inmunológico comprende un inhibidor de molécula

orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas realizaciones, el inhibidor de molécula pequeña de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas realizaciones, el inhibidor de molécula pequeña de CTLA4 comprende BPI-002.

[0853] Ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR- 1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4 / PD-L1 / CD28), PF-06936308 (PD-1 / CTLA4), MGD-019 (PD-1 / CTLA4), KN-046 (PD-1 / CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4 / PD-1), XmAb-20717 (PD-1 / CTLA4) y AK-104 (CTLA4 / PD-1).

[0854] Ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen, entre otros, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), Spartlizumaba, Tejolijumaba, Abelumba, Durvalumba, Byss-936559, A-301, F-0601591, By-A317 (Tislelijumaba), Gloss-010 (Ubp-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501) , LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (dostarlimab), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316 , CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4 / PD-L1 / CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC domain), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), y INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

[0855] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con anticuerpos anti-TIGIT, como BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307

<u>Agonistas o activadores de miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF)</u>

[0856] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF), por ejemplo, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ID del gen NCBI: 7132), TNFRSF1B (ID

del gen NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ID del gen NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ID del gen NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ID del gen NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ID del gen NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ID del gen NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ID del gen NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ID del gen NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ID del gen NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ID del gen NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ID del gen NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ID del gen NCBI: 8792), TNFRSF11B (ID del gen NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ID del gen NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ID del gen NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ID del gen NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ID del gen NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ID del gen NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ID del gen NCBI: 8784), TNFRSF19 (ID del gen NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ID del gen NCBI: 27242) y TNFRSF25 (DR3, ID del gen NCBI: 8718).

[0857] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368 y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

[0858] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

[0859] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

[0860] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373 y ADG-106.

[0861] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y los descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628. En algunas realizaciones, un anticuerpo, o un fragmento del mismo, se coadministran como diana TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Dichos anticuerpos se describen, por ejemplo, en los documentos WO2017096179 y WO2018089628.

Asesino natural bi y tri-específico enlazador de células-(NK)

[0862] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un enlazador de células NK biespecífico (BiKE) o un enlazador de células NK tri-específico (TriKE) (por ejemplo, que no tiene un Fc) o un anticuerpo biespecífico (por ejemplo, que tiene un Fc) contra un receptor de activación de células NK, por ejemplo, CD16A, receptores de lectina de tipo C (CD94 / NKG2C, NKG2D, NKG2E / H y NKG2F), receptores de citotoxicidad naturales (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor tipo lectina de células asesinas de tipo C (NKp65, NKp80), Receptor Fc FcγR (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (p. Ej., 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores similares a inmunoglobulinas de células asesinas (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Según sea apropiado, las moléculas biespecíficas de unión anti-CD16 pueden tener o no una Fc. Enganchadores biespecíficos ilustrativos de células NK que pueden coadministrarse como objetivo CD16 y uno o más antígenos asociados al VIH como se describe en este documento. BiKEs y TriKEs se describen, por ejemplo, en Felices, et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441: 333–346; Fang y col., *Semin Immunol.* (2017) 31: 37-54. Los ejemplos de un activador de células NK específico (TRiKE) incluyen OXS-3550 y CD16-IL-15-B7H3 TriKe.

Inhibidores de la indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

[0863] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en el presente documento se combinan con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; NCBI Gen ID: 3620). Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitación, BLV-0801, epacadostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna a base de NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, BMS-986205 y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

[0864] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un agonista de un receptor de tipo toll (TLR), *por ejemplo*, un agonista de TLR1 (NCBI Gen ID: 7096), TLR2 (NCBI Gen ID: 7097), TLR3 (NCBI Gen ID: 7098), TLR4 (NCBI Gen ID: 7099), TLR5 (NCBI Gen ID: 7100), TLR6 (NCBI Gen ID: 10333), TLR7 (NCBI Gen ID: 51284), TLR8 (NCBI Gen ID: 51311), TLR9 (NCBI Gen ID: 54106), y / o TLR10 (NCBI Gen ID: 81793). Los agonistas de TLR7 de ejemplo que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (vesatolimod), LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, y los compuestos descritos en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead

Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Un agonista de TLR7 / TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262, telratolimod y BDB-001. Los ejemplos de agonistas de TLR8 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos descritos en el documento US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics). Los ejemplos de agonistas de TLR9 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, AST-008, cobitolimod, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, tilsotolimod y PUL-042. Ejemplos de agonistas de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, y ND-1.1. Los ejemplos de agonista de TLR4 incluyen G-100 y GSK-1795091.

Agonistas STING, moduladores RIG-I y NOD2

[0865] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un estimulador de genes de interferón (STING). En algunas realizaciones, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, Ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), cíclico-GAMP (cGAMP) y cíclico-di-AMP. En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un modulador RIG-I como RGT-100, o un modulador NOD2, como SB-9200 e IR-103.

Inhibidores LAG-3 y TIM-3

[0866] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un anticuerpo anti-TIM-3, tal como TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

[0867] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en este documento se combinan con un anticuerpo anti LAG-3 (activación de linfocitos), como relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385 .

Agonistas de interleucina

[0868] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un agonista de interleucina, como los agonistas de IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; ejemplos de agonistas de IL-2 tales como proleucina (aldesleucina, IL-2); IL-2 pegilada (por ejemplo, NKTR-214); variantes modificadas de IL-2 (por ejemplo, THOR-707), bempegaldesleucina, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; ejemplos de agonistas de IL-15, como ALT-803, NKTR-255 y hetIL-15, proteína de fusión interleucina-15 / Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, IL-15 Synthorin (IL-15 pegilado), P-22339 y una proteína de fusión IL-15 -PD-1 N-809; los ejemplos de IL-7 incluyen CYT-107.

[0869] Ejemplos de terapias de base inmunitaria adicionales que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; Agonistas de Flt3; gepon; normferon, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, RPI-MN.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0870] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un inhibidor de PI3K. Ejemplos de inhibidores de PI3K que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, y ZSTK-474.

antagonistas alfa-4 / beta-7

[0871] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un antagonista alfa-4 / beta-7. Ejemplos de antagonistas de integrina alfa-4 / beta-7 que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen PTG-100, TRK-170, abrilumab, etrolizumab, carotegrast metil y vedolizumab.

Anticuerpos dirigidos contra el VIH

[0872] Ejemplos de anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados Fab, bNAbs (anticuerpos anti-VIH-1 ampliamente neutralizantes), TMB-360, y las que se dirigen al VIH gp120 o gp41, Moléculas de reclutamiento de anticuerpos que se dirigen al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-virus de GB C, anti-GP120 / CD4, Anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos de dominio único anti-Nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, Anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66.

[0873] En la técnica se conocen varios bNAb y pueden usarse en esta invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos No. 8673307, 9,493,549, 9,783,594, WO2014 / 063059, WO2012 / 158948, WO2015 / 117008 y PCT / US2015 / 41272, y WO2017 / 096221, incluidos los anticuerpos 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195. 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10- 847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369, y 10-1074GM. Los ejemplos adicionales incluyen los descritos en Klein et al., *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., *Science*, 333 : 1633-1637 (2011), Scheid, et al., *Nature*, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, *Nucleic Acids Res*., 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014), Mascola et al., *Immunol Rev.*, 254(l):225-44 (2013), tales como 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (todos los cuales se unen al MPER de gp41); PG9, PG16, CH01-04 (todos los cuales se unen a V1V2-glicano), 2G12 (que se une al glicano del dominio externo); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176, y 8ANC131(todos los cuales se unen al sitio de unión de CD4).

[0874] Se describen anticuerpos ampliamente neutralizantes adicionales que pueden usarse como un segundo agente terapéutico en una terapia de combinación, por ejemplo, en EE. UU. Patentes Nos. 8,673,307; 9,493,549; 9,783,594; y WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Los ejemplos adicionales incluyen los descritos en Sajadi, et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi, et al., J Infect Dis. (2016)

213(1):156-64; Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., Science, 333 : 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(l):225-44 (2013), such as 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, y LN01 (todos los cuales unen el MPER de gp41).

[0875] Ejemplos de anticuerpos adicionales incluyen bavituximab, UB-421, BF520.1, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, , DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, BG18, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010 (ipilimumab), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, , PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (ipilimumab), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7,VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E y VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 y VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2, y LN01.

[0876] Los ejemplos de anticuerpos biespecíficos y específicos del VIH incluyen MGD014, B12BiTe, TMB-biespecífico, SAR-441236, VRC-01 / PGDM-1400 / 10E8v4, 10E8.4 / iMab, 10E8v4 / PGT121-VRC01.

[0877] Ejemplo de bnab administrados in vivo tales como AAV8-VRC07; ARNm que codifica el anticuerpo anti-VIH VRC01; y células B modificadas genéticamente que codifican 3BNC117 (Hartweger y col., J. Exp. Med. 2019, 1301).

Potenciadores farmacocinéticos

[0878] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un potenciador farmacocinético. Ejemplos de potenciadores farmacocinéticos que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

[0879] Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen los compuestos descritos en el documento WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vacunas contra el VIH

[0880] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con una vacuna contra el VIH. Ejemplos de vacunas contra el VIH que se pueden combinar con un agente de esta divulgación incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, Vacunas de ADN, vacunas de péptidos derivados de CD4, combinaciones de vacunas, vacunas de vectores adenovirales (un vector adenoviral como Ad5, Ad26 o Ad35), adenovirus de simio (chimpancé, gorila, rhesus, es decir, rhAd), vacunas de vectores de virus adenoasociados, vacunas adenovirales de chimpancés (por ejemplo, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), Vacunas a base de Coxsackievirus, vacunas a base de virus entérico, vacunas de adenovirus de gorila, vacuna basada en vectores lentivirales, vacunas de arenavirus (como LCMV, Pichinde), Vacuna basada en arenavirus bi-segmentada o tri-segmentada, vacuna basada en el virus del sarampión, vacunas basadas en vectores de flavivirus, vacuna basada en vectores del virus del mosaico del tabaco, Vacuna basada en el virus de la varicela zóster, vacunas basadas en el virus de la parainfluenza humana 3 (PIV3), vacuna basada en el poxvirus (virus vaccinia modificado Ankara (MVA), cepas de NYVAC derivadas de ortopoxvirus y ALVAC (virus de la viruela del canario) derivadas de avipoxvirus; vacuna basada en el virus de la viruela aviar, vacunas basadas en el rabdovirus, tales como VSV y marabavirus; vacuna basada en CMV humano recombinante (rhCMV), vacunas basadas en alfavirus, como el virus de la selva semliki, el virus de la encefalitis equina venezolana y el virus sindbis; (ver Lauer, Inmunología clínica y de vacunas, 2017, DOI: 10.1128 / CVI.00298-16); Vacunas terapéuticas basadas en ARNm formuladas con LNP; Vacunas de ARN autorreplicante / ARN autoamplificador formuladas con LNP.

[0881] Ejemplos de vacunas incluyen: rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521) / AIDSVAX B / E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 HIV-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN multiclade (rAd5), vacuna rAd5 gag-pol env A / B / C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G / MVA-CMDR, vacuna de ARNm del VIH-TriMix, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU multiHIV (FIT-06), gp140 \ delta V2.TV1 + MF-59, vacuna gag rVSVIN VIH-1, Vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, Vacuna Ad26.Mod.HIV, Vacuna mosaico Ad26.Mod.HIV + MVA + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus, como la vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, Vacuna de fusión LFn-p24 B / C, vacuna de ADN basada en GTU, Vacuna de ADN gag / pol / nef / env del VIH, vacuna anti-TAT del VIH, vacuna de polipéptidos conjugados, vacunas de células dendríticas (como DermaVir), vacuna de ADN basada en mordaza, GI-2010, vacuna gp41 VIH-1, Vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptidos híbridos de epítopo i-key / MHC de clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna Env multiclade, vacuna MVA, Pennvax-GP, Vacuna gag del VIH vector HCMV deficiente en pp71, vacuna contra el VIH rgp160, vacuna contra el VIH con ARN activo, SCB-703, vacuna Tat Oyi, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsin, vacuna polipeptídica variante gp120, Vacuna rAd5 gag-pol env A / B / C, DNA.HTI y MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; Vacuna basada en eOD-GT8 60mer, PD-201401, vacuna de ADN env (A, B, C, A / E) / gag (C), vacuna de proteína gp120 (A, B, C, A / E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, vacuna EnvSeq-1 Envs VIH-1 (con adyuvante GLA-SE), vacuna de ADN plasmídico p24gag prime-boost VIH, Vacunas basadas en vectores de arenavirus (Vaxwave, TheraT), régimen de vacuna MVA-BN HIV-1, UBI HIV gp120, vacunas profilácticas basadas en mRNA y TBL-1203HI.

Terapia de combinación de control de la natalidad (anticonceptivo)

[0882] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un control de la natalidad o un régimen anticonceptivo. Los agentes terapéuticos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) que se pueden combinar con un agente de esta

divulgación incluyen acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel, levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, omeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

[0883] En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF + FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); BIKTARVY (bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida), adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC + AZT + 3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleucina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

[0884] En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un nucleósido o inhibidor de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un agente descrito en el presente documento, o una

composición farmacéutica del mismo, se combina con un nucleósido del VIH o un inhibidor de nucleótidos de la transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un agente descrito en este documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un nucleósido o inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con dos nucleósidos o inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa.

[0885] En algunas realizaciones, un agente descrito en este documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0886] En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

[0887] En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

[0888] En algunas realizaciones, un agente descrito en este documento, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

[0889] En algunas realizaciones, un agente descrito en la presente, o una composición farmacéutica del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional (un anticonceptivo) seleccionado del grupo que consiste en acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, valerato de estradiol, etinilestradiol, etinodiol, etonogestrel,

levomefolato, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, mestranol, mifepristona, misoprostol, acetato de nomegestrol, norelgestromina, noretindrona, noretinodrel, norgestimato, omeloxifeno, acetato de segestersona, acetato de ulipristal y cualquier combinación de los mismos.

Terapia génica y terapia cellular

[0890] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un régimen de terapia génica o celular. La terapia génica y la terapia celular incluyen, sin limitación, la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del sistema inmunológico del propio paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el sistema inmunológico del propio paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección. Los ejemplos de terapia con células dendríticas incluyen AGS-004. Los agentes de edición de genes CCR5 incluyen SB-728T. Los inhibidores del gen CCR5 incluyen Cal-1. En algunas realizaciones, las células T positivas para CD4 que expresan C34-CCR5 / C34-CXCR4 se coadministran con una o más moléculas de unión a antígenos multiespecíficas. En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se coadministran con terapia de células T autólogas transducidas con AGT-103 o terapia génica de AAV-eCD4-Ig.

Editores de genes

[0891] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un editor de genes, por ejemplo, un editor de genes dirigido al VIH. En algunas realizaciones, el sistema de edición del genoma puede seleccionarse del grupo que consiste en: un complejo CRISPR / Cas9, un complejo de nucleasa con dedos de zinc, un complejo TALEN, un complejo de endonucleasas autodirigidas y un complejo de meganucleasa. Un sistema ilustrativo CRISPR / Cas9 dirigido al VIH incluye, sin limitación, EBT-101.

Terapia con células CAR-T

[0892] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento pueden coadministrarse con una población de células efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR comprende un dominio de unión al antígeno del VIH. El antígeno del VIH incluye una proteína de la envoltura del VIH o una porción de la misma, gp120 o una porción de la misma, un sitio de unión de CD4 en gp120, el

sitio de unión inducido por CD4 en gp120, N glicano en gp120, el V2 de gp120, la región proximal de membrana en gp41. La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4 +, una célula T CD8 + o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Los ejemplos de VIH CAR-T incluyen VC-CAR-T, CMV-N6-CART, terapia con células anti-CD4 CART, células T CD4 CAR + C34-CXCR4 + CCR5 ZFN, células madre hematopoyéticas autólogas diseñadas genéticamente para expresar un CD4 CAR y el péptido C46.

Terapia de células TCR-T

[0893] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con una población de células TCR-T. Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a péptidos derivados del VIH presentes en la superficie de las células infectadas por virus, por ejemplo ImmTAV

Terapia de células B

[0894] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en este documento se combinan con una población de células B modificadas genéticamente para expresar anticuerpos ampliamente neutralizantes, como 3BNC117 (Hartweger et al, J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al. ., *Sci. Immunol.* 4, eaax0644 (2019) 17 de mayo de 2019).

3. Hepatitis B Virus

[0895] Ejemplos de otros fármacos para el tratamiento del VHB incluyen alfa-hidroxitropolonas, amdoxovir, antroquinonol, nucleósidos de beta-hidroxicitosina, , ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, elvucitabina, ezetimiba, ciclosporina A, gentiopicrina (gentiopicroside), HH-003, hepalatida, JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotida, mivotilato, ferón, GST-HG-131, levamisol, Ka Shu Ning, aloferón, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico , HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picroside, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, reduced glutathione, RO-6864018, RG-7834, QL-007sofosbuvir, ledipasvir, UB-551, and ZH-2N, y los compuestos descritos en el documento US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164 , WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche),

WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche), y US2015031687A (Roche).

Vacunas contra el VHB

[0896] Las vacunas contra el VHB incluyen tanto vacunas profilácticas como terapéuticas. Ejemplos de vacunas profilácticas contra el VHB incluyen Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, Vacuna DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), vacuna DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, vacuna profiláctica contra la hepatitis B (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, vacuna contra la hepatitis B recombinante (intramuscular, productos biológicos de Kangtai), vacuna contra la hepatitis B recombinante (levadura Hansenual polymorpha, intramuscular, Hualan Biological Engineering), vacuna de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante, Bimmugen, CARG-101, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, vacuna DTP-Hib-HBV, vacuna DTP-HBV , Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, vacuna GerVax, DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, vacuna rhHBsAG, Vacuna pentavalente de HBI, LBVD, Infanrix HeXa, YS-HBV-001 y vacuna DTaP-rHB-Hib.

[0897] Ejemplos de vacunas terapéuticas contra el VHB incluyen el complejo HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (intravenosa), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, vacuna peptídica (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2 (HepTcell), NU-500, HBVax, vacuna im / TriGrid / antigen, vacuna con adyuvante Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), Vacuna terapéutica recombinante basada en VLP (infección por VHB, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050, VVX-001, GSK-3528869A (ChAd155-hli-HBV + MVA-HBV +Hbc-HBs/AS01B-4), VBI-2601, VTP-300 (ChAdOx1-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh prime y MVA-SIi-HBV-CPmut-TPA-Ssh boost), MVA-BN, y Lm HBV. las vacunas de HBV Arenavirus se describen, por ejemplo, en WO2017076988 y WO2017198726.

Inhibidores de la ADN polimerasa del VHB

[0898] Ejemplos de inhibidores de la ADN polimerasa del VHB incluyen adefovir (HEPSERA®), emtricitabina (EMTRIVA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarato, tenofovir octadeciloxietil éster, CMX-157, tenofovir exalidex, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), maleato de entecavir, telbivudine (TYZEKA®), filocilovir, pradefovir, clevudine, ribavirin, lamivudine (EPIVIR-HBV®), fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, aspartato de tenofovir disoproxil, orotato de tenofovir disoproxil y HS-10234.

Inmunomoduladores

[0899] Ejemplos de inmunomoduladores incluyen rintatolimod, clorhidrato de imidol, ingaron, dermaVir, plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina, hidroxiurea, micofenolato de mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato de mofetilo (MMF), JNJ-440,WF-10,AB-452, ribavirin, IL-12, INO-9112, polímero de polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559,GS-9688, RO-7011785, RG-7854,RO-6871765, AIC-649, y IR-103.

Agonistas del receptor tipo Toll (TLR)

[0900] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en este documento, se combinan con un agonista de un receptor de tipo toll (TLR), por ejemplo, un agonista de TLR1 (NCBI Gen ID: 7096), TLR2 (NCBI Gen ID: 7097), TLR3 (NCBI Gen ID: 7098), TLR4 (NCBI Gen ID: 7099), TLR5 (NCBI Gen ID: 7100), TLR6 (NCBI Gen ID: 10333), TLR7 (NCBI Gen ID: 51284), TLR8 (NCBI Gen ID: 51311), TLR9 (NCBI Gen ID: 54106), y/o TLR10 (NCBI Gen ID: 81793), TLR11, TLR12 y TLR13.

[0901] Ejemplos de moduladores de TLR3 incluyen rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 y ND-1.1.
Ejemplos de agonistas de TLR4 incluyen G-100 y GSK-1795091.

[0902] Los ejemplos de agonistas de TLR7 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (vesatolimod), LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795, y los compuestos descritos en US 20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen),

US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics).

[0903] Un agonista de TLR7 / TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262, telratolimod y BDB-001.

[0904] Los ejemplos de agonistas de TLR8 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, selgantolimod (GS-9688), VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, ZG-170607, y los compuestos descritos en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), y US20130251673 (Novira Therapeutics), US Patent No. 9670205 (Gilead Sciences, Inc.), US20160289229 (Gilead Sciences, Inc.), WO2017/048727 (Gilead Sciences, Inc.), US20180065938 (Gilead Sciences, Inc.), y US20180086755 (Gilead Sciences, Inc.).

[0905] Los ejemplos de agonistas de TLR9 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, AST-008, cobitolimod, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litenimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, tilsotolimod y PUL-042.

[0906] Ejemplos de moduladores TLR7, TLR8 y TLR9 incluyen los compuestos descritos en WO2017047769 (Teika Seiyaku), WO2015014815 (Janssen), WO2018045150 (Gilead Sciences Inc), WO2018045144 (Gilead Sciences Inc), WO2015162075 (Roche),WO2017034986 (University of Kansas), WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), WO2016091698(Roche), WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2016180743 (Roche), WO2018089695 (Dynavax Technologies), WO2016055553 (Roche), WO2015168279 (Novartis), WO2016107536 (Medshine Discovery), WO2018086593 (Livo (Shanghai)

Pharmaceutical), WO2017106607 (Merck), WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017046112 (Roche), WO2018078149 (Roche), WO2017040233 (3M Co),WO2016141092 (Gilead Sciences), WO2018049089 (BristolMyers Squibb), WO2015057655 (Eisai Co Ltd), WO2017001307 (Roche), WO2018005586 (BristolMyers Squibb), WO201704023 (3M Co), WO2017163264 (Consejo de Investigación Científica e Industrial (India)), WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2018047081 (Novartis), WO2016142250 (Roche), WO2015168269 (Novartis), WO201804163 (Roche), WO2018038877 (3M Co), WO2015057659 (Eisai Co Ltd), WO2017202704 (Roche), WO2018026620 (BristolMyers Squibb), WO2016029077 (Janus Biotherapeutics), WO201803143 (Merck), WO2016096778 (Roche), WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), US09884866 (Universidad de Minnesota), WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), WO2018002319 (Janssen Sciences), WO2017216054 (Roche),WO2017202703 (Roche), WO2017184735 (IFM Therapeutics), WO2017184746 (IFM Therapeutics), WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), WO2015095780 (Universidad de Kansas), WO2015023958 (Universidad de Kansas).

[0907] En algunas realizaciones, un agente como se describe en el presente documento se coadministra con un agonista de TLR7, TLR8 o TLR9.

Ligandos del receptor alfa de interferon

[0908] Ejemplos de ligandos del receptor de interferón alfa incluyen interferón alfa-2b (INTRON A®), interferón alfa-2a pegilado (PEGASYS®), interferón alfa-1b PEGilado, interferón alfa 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, YPEG-interferon alfa-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (interferon gamma), rSIFN-co (interferón supercompuesto recombinante), Ypeginterferón alfa-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, peginterferón alfa-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), MULTIFERON®, interferón alfa-n1 (HUMOFERON®), interferón beta-1a (AVONEX®), Shaferon, interferón alfa-2b (Axxo), alfaferona, interferón alfa-2b (BioGeneric Pharma), interferón-alfa 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, interferon alfa-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, interferon alfa 2b (Zydus-Cadila), interferon alfa 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, interferon alfa-2b (Amega), interferon alfa-2b (Virchow), ropeginterferón alfa-2b, rHSA-IFN alfa-2a (proteína de fusión de interferón alfa 2a de albúmina sérica humana recombinante), PEG-IFN-alfa, rHSA-IFN alfa 2b, interferón humano recombinante alfa- (1b, 2a, 2b), peginterferon alfa-2b

(Amega), peginterferon alfa-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b (Instituto de Productos Biológicos de Changchun), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alfa-2b, SFR-9216 e Interapo (Interapa).

Inhibidores de hialuronidasa

[0909] Los ejemplos de inhibidores de hialuronidasa incluyen astodrímero.

Inhibidores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)

[0910] Ejemplos de inhibidores de HBsAg incluyen AK-074, HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca,, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031,REP-006, y REP-9AC′.

[0911] Ejemplos de inhibidores de la secreción de HBsAg incluyen BM601, GST-HG-131, AB-452

Inhibidores citotóxicos de la proteína 4 asociada a linfocitos T (ipi4)

[0912] Ejemplos de inhibidores de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (ipi4) incluyen AGEN-2041, AGEN-1884, ipilumimab, belatacept, PSI-001, PRS-010, Probody mAbs, tremelimumab, y JHL-1155.

Inhibidores de ciclofilina

[0913] Los ejemplos de inhibidores de ciclofilina incluyen CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175, y los compuestos descritos en US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences), y US20130344029 (Gilead Sciences).

Inhibidores de entrada del virus del VHB

[0914] Ejemplos de inhibidores de la entrada del virus del VHB incluyen Myrcludex B.

Oligonucleótido antisentido dirigido al ARNm viral

[0915] Ejemplos de oligonucleótidos antisentido dirigidos al ARNm viral incluyen ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-HBV-LRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, y RG-6004.

ARN de interferencia cortos (siRNA) y ddRNAi

[0916] Ejemplos de siRNA incluyen TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467, AB-729, DCR-HBVS, RG-6084 (PD-L1),

RG-6217, ALN-HBV-02, JNJ-3989 (ARO-HBV), STSG-0002, ALG-010133, ALG-ASO, LUNAR-HBV and DCR-HBVS (DCR-S219).

[0917] Los ejemplos de interferencia de ARN dirigida por ADN (ddRNAi) incluyen BB-HB-331.

Moduladores de endonucleasas

[0918] Los ejemplos de moduladores de endonucleasas incluyen PGN-514.

Inhibidores de la ribonucleótido reductasa

[0919] Ejemplos de inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen Trimidox.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosides

[0920] Ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) incluyen los compuestos descritos en WO2018118826 (Merck), WO2018080903(Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead).

Inhibidores de la replicación del VHB

[0921] Los ejemplos de inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis B incluyen GP-31502, isotiafludina, IQP-HBV, RM-5038 y Xingantie.

Inhibidores de ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA)

[0922] Los ejemplos de inhibidores de cccDNA incluyen BSBI-25, ccc-R08 y CHR-101.

Agonista del receptor farnesoide X

[0923] Los ejemplos de agonistas del receptor farnesoide x incluyen, p. Ej., EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 y GS-8670.

Anticuerpos adicionales contra el VHB

[0924] Ejemplos de anticuerpos del VHB que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B incluyen lenvervimab (GC-1102), XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN, VIR-3434, y terapia con anticuerpos monoclonales completamente humanos (infección por el virus de la hepatitis B, Humabs BioMed).

[0925] Ejemplos de anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos monoclonales y los anticuerpos policlonales, incluyen Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B hiperinmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, inmunoglobulina de la hepatitis B (intravenosa, pH4, infección por VHB, productos sanguíneos Shanghai RAAS) y Fovepta (BT-088).

[0926] Los ejemplos de anticuerpos monoclonales completamente humanos incluyen HBC-34.

[0927] Los anticuerpos contra los complejos de clase I (pMHC) de péptido viral / complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del VHB se describen, por ejemplo, en Sastry, et al., J Virol. 2011 Mar; 85 (5): 1935-42 y en WO2011062562.

Antagonistas de quimiocinas CCR2

[0928] Los ejemplos de antagonistas de quimiocinas CCR2 incluyen propagermanio.

Agonistas de timosina

[0929] Los ejemplos de agonistas de timosina incluyen Thymalfasin y timosina alfa 1 recombinante (GeneScience).

Citoquinas

[0930] Los ejemplos de citocinas incluyen IL-7 recombinante, CYT-107, interleucina-2 (IL-2, Immunex), interleucina-2 humana recombinante (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 y celmoleucina.

Agonistas de interleucina

[0931] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un agonista de interleucina, tal como agonistas de IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; ejemplos de agonistas de IL-2 tales como proleucina (aldesleucina, IL-2); IL-2 pegilada (por ejemplo, NKTR-214); variantes modificadas de IL-2 (por ejemplo, THOR-707), bempegaldesleucina, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; ejemplos de agonistas de IL-15, como ALT-803, NKTR-255, y hetIL-15, proteína de fusión interleucina-15 / Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, IL-15 Synthorin (Il-15 pegilado), P-22339, y una proteína de fusión IL-15 -PD-1 N-809; los ejemplos de IL-7 incluyen CYT-107.

Moduladores de nucleoproteínas

[0932] Los moduladores de nucleoproteínas pueden ser inhibidores de la proteína de la cápside o del núcleo del VHB. Ejemplos de moduladores de nucleoproteínas incluyen GS-4882, AB-423, AT-130, ALG-001075, ALG-001024, ALG-000184, EDP-514, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, mesilato de morfotiadina, ARB-168786, ARB-880, ARB-1820, GST-HG-141, JNJ-379, JNJ-632, RG-7907, GST-HG-141, HEC-72702, KL-060332, AB-506, ABI-H0731, ABI-H3733, JNJ-440, ABI-H2158, CB-HBV-001 y DVR-23.

[0933] Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen los compuestos descritos en US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen),

WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798(Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952(Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100(Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162 (Roche), WO2018011163(Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Universidad de Indiana), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Ensamblaje de biociencias), WO2017048954 (Ensamblaje de biociencias), WO2017048962 (Ensamblaje de biociencias), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira).

[0934] Los ejemplos de inhibidores de la transcripción incluyen los compuestos descritos en WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta). WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Agonistas STING, moduladores RIG-I y NOD2

[0935] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un estimulador de genes de interferón (STING). En algunas realizaciones, el agonista o activador del receptor STING se selecciona del grupo que consiste en ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, STINGVAX, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, Ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-AMP cíclico. En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un modulador RIG-I como RGT-100, o un modulador NOD2, como SB-9200 e IR-103.

[0936] Ejemplos de agonistas de STING incluyen los compuestos descritos en el documento WO 2018065360 ("Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Alemania), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (Universidad de California), WO2018098203 (Janssen), WO2018118665 (Merck),

WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck), WO2018060323 (Boehringer).

Estimuladores del gen 1 inducibles por ácido retinoico

[0937] Ejemplos de estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico incluyen inarigivir soproxil (SB-9200), SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170, y RGT-100.

Estimuladores NOD2

[0938] Los ejemplos de estimuladores de NOD2 incluyen inarigivir soproxil (SB-9200).

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

[0939] Ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, buparlisib, CDZ-173, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, rigosertib sodium, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, IPI-549, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, ME-401, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301,TAK-117, HMPL-689, tenalisib, voxtalisib, y CLR-1401.

Moduladores de puntos de control inmunológico

[0940] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores y / o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes. El bloqueo o inhibición de los puntos de control inmunitarios inhibidores puede regular positivamente la activación de células T o células NK y prevenir el escape inmunológico de las células infectadas. La activación o estimulación de los puntos de control inmunitarios estimulantes puede aumentar el efecto de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en la terapéutica infecciosa. En algunas realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunológico regulan las respuestas de las células T (por ejemplo, revisado en Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Re*s. (2018) 37: 110). En algunas realizaciones, las proteínas o receptores del punto de control inmunológico regulan las respuestas de las células NK (p. Ej., Revisado en Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31: 64-75 y Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18 (11): 671-688).

[0941] Los ejemplos de proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), dominio transmembrana e inmunoglobulina que contiene 2 (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de la activación de células T (VTCN1, B7H4); Receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); ligando 1 del receptor 3 de citotoxicidad de células asesinas naturales (NCR3LG1, B7H6); 2 de asociación de HERV-H LTR (HHLA2, B7H7); coestimulador de células T inducible (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (Asociado a linfocitos B y T (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); Secuencia A relacionada con polipéptido de MHC clase I (MICA); Secuencia B relacionada con polipéptido de MHC de clase I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión de células de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); Molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155); que contiene dominio de inmunoglobulina relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); Inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene 4 (TIMD4; TIM4); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); señalización del miembro 1 de la familia de moléculas de activación linfocítica (SLAMF1, SLAM, CD150); antígeno de linfocitos 9 (LY9, CD229, SLAMF3); Miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352); Miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319); Proteína de unión a UL16 1 (ULBP1); Proteína de unión a UL16 2 (ULBP2); Proteína de unión a UL16 3 (ULBP3); transcrito temprano de ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4); transcrito temprano de ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5); transcrito temprano de ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6); activador de linfocitos 3 (CD223); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR, CD158E1); receptor C1 de tipo lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); receptor K1 de tipo lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); receptor C2 de tipo lectina de células asesinas (KLRC2, CD159c, NKG2C); receptor C3 de tipo lectina de células asesinas (KLRC3, NKG2E); receptor C4 de tipo lectina de células asesinas

(KLRC4, NKG2F); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor D1 de tipo lectina de células asesinas (KLRD1); y miembro de la familia SLAM 7 (SLAMF7).

[0942] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células T ilustrativas incluyen, sin limitación, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); Dominio del conjunto V que contiene el inhibidor 1 de la activación de células T (VTCN1, B7H4); Receptor inmunorregulador de V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEML); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); Que contiene dominio de inmunoglobulina relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); Inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR3DL1). En algunas realizaciones, los agentes, como se describen en el presente documento, se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células T. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células T ilustrativas incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador inducible de células T (ICOS, CD278); ligando coestimulador de células T inducible (ICOSLG, B7H2); Miembro 4 de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF4, OX40); Miembro 4 de la superfamilia de TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18

(GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula de adhesión de células de nectina 2 (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155). Véase, por ejemplo, Xu y col., *J Exp Clin Cancer Res*. (2018) 37: 110.

[0943] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con uno o más bloqueadores o inhibidores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células NK. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios inhibidores de células NK ilustrativas incluyen, sin limitación, receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplásmica larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor C1 de tipo lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A); y receptor D1 de tipo lectina de células asesinas (KLRD1, CD94). En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células NK. Las proteínas o receptores de puntos de control inmunitarios estimulantes de células NK ilustrativas incluyen, sin limitación, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor K1 de tipo lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); Miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). Véase, por ejemplo, Davis y col., *Semin Immunol*. (2017) 31: 64–75; Fang y col., *Semin Immunol*. (2017) 31: 37-54; y Chiossone y col., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18 (11): 671-688.

[0944] En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores del punto de control inmunológico comprende un inhibidor proteínico (por ejemplo, anticuerpo o fragmento del mismo, o anticuerpo mimético) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas realizaciones, uno o más inhibidores del punto de control inmunológico comprende un inhibidor de molécula orgánica pequeña de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) o CTLA4. En algunas realizaciones, el inhibidor de molécula pequeña de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas realizaciones, el inhibidor de molécula pequeña de CTLA4 comprende BPI-002.

[0945] Ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884, BMS-986249,

MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4 / PD-L1 / CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), y AK-104 (CTLA4/PD-1).

[0946] Los ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, ALN-PDL, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-108, BGB-A317 (tislelizumab), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), GB-226, AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, PDR-001, AGEN-2034, JS-001 (toripalimab), JNJ-63723283, genolimzumab (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (camrelizumab), Sym-021, ABBV-181, PD1-PIK, BAT-1306, RO-6084 (PD-L1 antisense oligonucleotide), STI-1110, GX-P2, RG-7446, mDX-400, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (dostarlimab), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), MEDI-0680, envafolimab (KN-035), KD-033, KY-1003, IBI-308 (sintilimab), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, MSB-0010718C, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/ CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (PD-L1/TGFβ-EC domain), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1), GNS-1480 (antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico; inhibidor del ligando 1 de muerte celular programada), M-7824 (proteína de fusión bifuncional PD-L1 / TGF-β) e INBRX-105 (4-1BB / PDL1).

[0947] Ejemplos de inhibidores de PD-1 incluyen los compuestos descritos en el documento WO2017112730. (Incyte Corp), WO2017087777(Incyte Corp), WO2017017624, WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co), WO201317322 (BristolMyers Squibb Co), WO2018119286 (Incyte Corp), WO2018119266 (Incyte Corp), WO2018119263(Incyte Corp), WO2018119236 (Incyte Corp), WO2018119221(Incyte Corp), WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co), WO20161266460(BristolMyers Squibb Co), WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co), WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015179615(Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), WO2017066227(BristolMyers Squibb Co), WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies

Ltd), WO2016142852(Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual), WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017205464 (Incyte Corp), WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co), WO2017079669 (Incyte Corp), WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co), WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co), WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co), WO2018044783 (Incyte Corp), WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co), WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co), WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co), WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co), WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017222976 (Incyte Corp), WO2017070089 (Incyte Corp), WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co), WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018013789 (Incyte Corp), WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co), WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co), WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), WO2017192961 (Incyte Corp), WO2017106634 (Incyte Corp), WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd),WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018026971 (Arising International).

[0948] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con anticuerpos anti-TIGIT, tales como BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307.

Agonistas o activadores de miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF)

[0949] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en el presente documento se combinan con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores de TNF (TNFRSF), por ejemplo, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (NCBI Gen ID: 7132), TNFRSF1B (NCBI Gen ID: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; NCBI Gen ID: 7293), TNFRSF5 (CD40; NCBI Gen ID: 958), TNFRSF6 (FAS, NCBI Gen ID: 355), TNFRSF7 (CD27, NCBI Gen ID: 939), TNFRSF8 (CD30, NCBI Gen ID: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, NCBI Gen ID: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, NCBI Gen ID: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, NCBI Gen ID: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, NCBI Gen ID: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, NCBI Gen ID: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, NCBI Gen ID: 8792), TNFRSF11B (NCBI Gen ID: 4982), TNFRSF12A (CD266, NCBI Gen ID:

51330), TNFRSF13B (CD267, NCBI Gen ID: 23495), TNFRSF13C (CD268, NCBI Gen ID: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, NCBI Gen ID: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, NCBI Gen ID: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, NCBI Gen ID: 8784), TNFRSF19 (NCBI Gen ID: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, NCBI Gen ID: 27242), y TNFRSF25 (DR3, NCBI Gen ID: 8718).

[0950] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (tavolixizumab), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, IBI-101 y los descritos en WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

[0951] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, RG7876, SEA-CD40, APX-005M y ABBV-428.

[0952] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varlilumab (CDX-1127) se coadministra.

[0953] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373 y ADG-106.

[0954] Los ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y los descritos en los documentos WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 y WO2018089628. En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento del mismo, se coadministran TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Dichos anticuerpos se describen, por ejemplo, en los documentos WO2017096179 y WO2018089628.

Inhibidores de la indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)

[0955] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en el presente documento se combinan con un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; NCBI Gen ID: 3620). Ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen, sin limitación, BLV-0801, epacadostat, resminostat, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranonaftoquinona (SN-35837), SBLK-200802, BMS-986205 y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916 y los compuestos descritos en US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) y WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Inhibidores LAG-3 y TIM-3

[0956] En algunas realizaciones, los agentes descritos en el presente documento se combinan con un anticuerpo anti-TIM-3, tal como TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

[0957] En algunas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en este documento se combinan con un anticuerpo anti LAG-3 (activación de linfocitos), como relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

[0958] Ejemplos de terapias de base inmunitaria adicionales que pueden combinarse con un agente de esta divulgación incluyen interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; Agonistas de Flt3; gepon; normferon, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, RPI-MN.

Inhibidor de la apoptosis de proteínas de la familia de proteínas (IAP)

[0959] Los ejemplos de inhibidores de IAP incluyen APG-1387.

Timosina alfa-1 recombinante

[0960] Los ejemplos de timosina alfa-1 recombinante incluyen NL-004 y timosina alfa-1 PEGilada.

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)

[0961] Ejemplos de inhibidores de BTK incluyen ABBV-105, acalabrutinib (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, dasatinib, ibrutinib, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, spebrutinib, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, y los compuestos descritos en los documentos US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) y US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Inhibidores de KDM

[0962] Los ejemplos de inhibidores de KDM5 incluyen los compuestos descritos en el documento WO2016057924. (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), y WO2014164708 (Quanticel).

[0963] Los ejemplos de inhibidores de KDM1 incluyen los compuestos descritos en US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552, RG-6016 y ORY-2001.

Inhibidores de arginasa

[0964] Los ejemplos de inhibidores de arginasa incluyen CB-1158, C-201 y resminostat.

Asesino natural bi y tri-específico enlazador de células-(NK)

[0965] En algunas realizaciones, los agentes como se describen en este documento, se combinan con un enlazador de células NK biespecífico (BiKE) o un enlazador de células NK tri-específico (TriKE) (p. Ej., Que no tiene un Fc) o un anticuerpo biespecífico (por ejemplo, que tiene un Fc) contra un receptor de activación de células NK, por ejemplo, CD16A, receptores de lectina de tipo C (CD94 / NKG2C, NKG2D, NKG2E / H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor de células asesinas de tipo lectina de tipo C (NKp65, NKp80), Receptor Fc FcγR (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (p. Ej., 2B4, SLAM6 y SLAM7), receptores similares a inmunoglobulinas de células asesinas (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Según sea apropiado, las moléculas biespecíficas de unión anti-CD16 pueden tener o no una Fc. Enlazadores biespecíficos ilustrativos de células NK que pueden coadministrarse como objetivo CD16 y uno o más antígenos asociados a HBV como se describe en este documento. BiKEs y TriKEs se describen, por ejemplo, en Felices, et al., *Methods Mol Biol*. (2016) 1441: 333–346; Fang y col., *Semin Immunol*. (2017) 31: 37-54.

Tratamientos de acción prolongada

[0966] Entecavir de acción prolongada (depósito subcutáneo), implantes (dispositivos) de tenofovir de acción prolongada (TFD y TAF) o depósito subcutáneo. Un ejemplo de entecavir de acción prolongada se describe en Exploración de formulaciones de implantes de acción prolongada del fármaco entecavir para la hepatitis B, Eur J Pharm Sci. 1 de agosto de 2019; 136: 104958;

Terapia génica y terapia cellular

[0967] En algunas realizaciones, los agentes descritos en este documento se combinan con un régimen de terapia génica o celular. La terapia génica y la terapia celular incluyen, sin limitación, la modificación genética para silenciar un gen; enfoques genéticos para matar directamente las células infectadas; la infusión de células inmunes diseñadas para reemplazar la mayor parte del sistema inmunológico del propio paciente para mejorar la respuesta inmunitaria a las células infectadas, o activar el sistema inmunológico del propio paciente para matar las células infectadas, o encontrar y matar las células infectadas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular para alterar aún más la respuesta inmune endógena contra la infección.

Editores de genes

[0968] El sistema de edición del genoma se selecciona del grupo que consta de: un sistema CRISPR / Cas9, un sistema de nucleasa con dedos de zinc, un sistema TALEN, un sistema de endonucleasas autodirigidas y un sistema de meganucleasas (por ejemplo, un sistema ARCUS); por ejemplo, eliminación de cccDNA mediante escisión dirigida, y alterar uno o más de los genes virales del virus de la hepatitis B (VHB). Alterar (p. Ej., Eliminar y / o derribar) el gen PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P o SP se refiere a (1) reducir o eliminar PreC, C, X, PreSI, PreS2, *Expresión de genes S, P o SP, (2) interferencia con Precore, Core, proteína X, proteína de superficie larga, proteína de superficie media, proteína S (también conocida como antígeno HBs y HBsAg),* proteína polimerasa y / o función de la proteína empalmada de la hepatitis B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol y / o HBSP o (3) reduciendo o eliminando el intracelular, niveles séricos y / o intraparenquimatosos de proteínas HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol y / o HBSP. Derribo de uno o más de los PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, El (los) gen (es) P y / o SP se realiza dirigiendo el (los) gen (es) dentro del ADNcc del VHB y / o el ADN del VHB integrado.

Ejemplo de terapia génica, como terapia génica anti-VHB dirigida al hígado (usando tecnología ARCUS), o usando tecnología de edición de genes CRISPR / Cas9, o EBT-106 (nucleasa CRISPR / CasX entregada por LNP.

Terapia con células CAR-T

[0969] La terapia con células CAR-T incluye una población de células efectoras inmunes diseñadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR), en el que el CAR incluye un dominio de unión al antígeno del VHB. En algunas realizaciones, el dominio de unión a antígeno es un dominio descrito en este documento. En algunas formas de realización, el dominio de unión al antígeno es distinto de un dominio descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el antígeno es HBsAg (es decir, HbsAg-CART). La célula efectora inmunitaria es una célula T o una célula NK. En algunas realizaciones, la célula T es una célula T CD4 +, una célula T CD8 +, una célula NK o una combinación de las mismas. Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Un ejemplo de un CART dirigido al VHB se describe en Citoterapia. 2018 mayo; 20 (5): 697-705. doi: 10.1016 / j.jcyt.2018.02.

Terapia de células TCR-T

[0970] La terapia con células TCR-T incluye células T que expresan receptores de células T específicos del VHB. Las células TCR-T están diseñadas para dirigirse a péptidos derivados del VHB presentados en la superficie de las células infectadas por virus. Un ejemplo de un TCR

dirigido a HBV se describe en Wisskirchen, K. et al. El injerto de receptor de células T permite el control virológico de la infección por el virus de la hepatitis B. J Clin Invest. 2019; 129 (7): 2932-2945.

[0971] La terapia con células TCR-T incluye células T que expresan TCR específico del antígeno de superficie del VHB (HBsAg).

[0972] La terapia con células TCR-T incluye la terapia TCR-T dirigida al tratamiento del VHB, como LTCR-H2-1.

[0973] En otra realización específica, un agente descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB, uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inmunomoduladores, Moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, inhibidores de la secreción o ensamblaje de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO, y estimuladores de NOD2, y uno o dos agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la entrada del virus del VHB, Inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, siRNA, agentes de terapia génica de miRNA, sshRNA, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (moduladores de proteínas del núcleo o de la cápside del VHB).

[0974] En otra realización específica, un agente descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: Inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, inmunomoduladores, moduladores de TLR, inhibidores de HBsAg, vacunas terapéuticas contra el VHB, anticuerpos contra el VHB, incluidos los anticuerpos contra el VHB dirigidos a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B y anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (tales como DARPins®, anticuerpos anti-pMHC similares a TCR, DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab o anticuerpos similares a TCR), inhibidores de ciclofilina, estimuladores del gen 1 inducible por

ácido retinoico, estimuladores de receptores similares a RIG-I, inhibidores de PD-1, inhibidores de PD-L1, inhibidores de arginasa, inhibidores de PI3K, inhibidores de IDO y estimuladores de NOD2.

[0975] En otra realización específica, un agente descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: inhibidores de la ADN polimerasa del VHB, Inhibidores de la entrada del virus del VHB, inhibidores de NTCP, inhibidores de HBx, inhibidores de cccDNA, anticuerpos de HBV que se dirigen a los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B, siRNA, agentes de terapia génica de miRNA, sshRNA, inhibidores de KDM5 y moduladores de nucleoproteínas (inhibidores de la proteína del núcleo o de la cápside del VHB).

[0976] En una realización particular, un agente descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con compuestos tales como los descritos en la publicación de EE.UU. 2010/0143301 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. No. 2011/0098248 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. No. 2009/0047249 (Gilead Sciences), Patente de EE. UU. No. 8722054 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. No. 2014/0045849 (Janssen), Publicación de EE. UU. No. 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), Publicación de EE. UU. No. 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), Publicación de EE. UU. No. 2008/0234251 (Array Biopharma), Publicación de EE. UU. No. 2008/0306050 (Array Biopharma), Publicación de EE. UU No 2010/0029585 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. No. 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. No. 2012/0082658 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. No. 2012/0219615 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. No 2014/0066432 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. No 2014/0088085 (Ventirx Pharma), Publicación de EE. UU. No 2014/0275167 (Novira Therapeutics), Publicación de EE. UU. No 2013/0251673 (Novira Therapeutics), Patente de EE.UU No. 8513184 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. No. 2014/0030221 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. No 2013/0344030 (Gilead Sciences), Publicación de EE. UU. No 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), Publicación de EE. UU. No 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), Publicación de EE. UU. No 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen),

WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085(Flexus Biosciences, Inc.), Publicación de EE. UU. No 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE. UU. No. 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), Publicación de EE. UU. No. 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) y US20140371214 (Epitherapeutics). , US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics) y otros fármacos para tratar el VHB y combinaciones de los mismos.

[0977] En algunas realizaciones, un agente descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5 a 30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida. Un agente como se describe en este documento puede combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

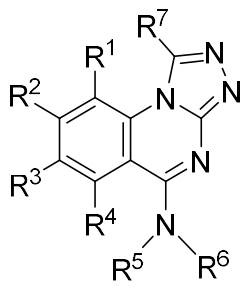
[0978] En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 100-150; 100-200, 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-

350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 o 300-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil. En algunas realizaciones, un agente descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 250 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. En algunas realizaciones, un agente de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 150 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil. Un agente como se describe en este documento puede combinarse con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosificaciones se enumerara específica e individualmente.

II. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

[0979] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc -1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc- 8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

[0980] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

O una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, o –CN;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C1-6, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{2a}$, -$C(O)OR^{2a}$, -$OC(O)R^{2a}$, -$C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, -$OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, -$C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, -$N(R^{2a})N=C(R^{2b})(OR^{2c})$, -$OR^{2a}$, -$SR^{2a}$, -$S(O)R^{2a}$, -$S(O)(NR^{2a})(R^{2b})$, -$S(NR^{2a})(NR^{2b})(R^{2c})$, -$S(O)_2R^{2a}$, -$S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, -$N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, -$P(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(R^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$, -$P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C1-6-(heteroarilo), en donde cada alquilo, alquenilo en donde cada alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con 1 a 3 R^{2d} grupos, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2e} grupos, cada arilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2f} grupos, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2g} grupos, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2h} grupos;

cada R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el arilo en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2j};

alternativamente, R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} cuando se unen a un mismo átomo se pueden combinar con el átomo a que están unidos formando un heterocicloalquilo;

cada R^{2d} es independientemente –CN, -$C(O)R^{2d1}$, -$C(O)OR^{2d1}$, -$OC(O)R^{2d1}$, -$C(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -$N(R^{2d1})C(O)R^{2d2}$, -$OC(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -$N(R^{2d1})C(O)OR^{2d2}$, -$N(R^{2d1})(R^{2d2})$, =O, -OR^{2d1}, -SR^{2d1}, -$S(O)R^{2d1}$, -$S(O)(NR^{2d1})(R^{2d2})$, -$S(O)_2R^{2d1}$, -$S(O)N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -$N(R^{2d1})S(O)_2R^{2d2}$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, en donde cada haloalquilo C_{1-6};

cada R^{2e}, R^{2f}, R^{2g}, y R^{2h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, en donde cada -OH;

cada R^{2j} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, en donde cada haloalcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{3a}$, -$C(O)OR^{3a}$, -$OC(O)R^{3a}$, -$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, -$OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, -$C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$, -$N(R^{3a})N=C(R^{3b})(OR^{3c})$, -$OR^{3a}$, -$SR^{3a}$, -$S(O)R^{3a}$, -$S(O)(NR^{3a})(R^{3b})$, -$S(NR^{3a})(NR^{3b})(R^{3c})$, -$S(O)_2R^{3a}$, -$S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, -$P(R^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(R^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C1-6-(heteroarilo), en donde cada alquenilo en donde cada alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con 1 a 3 R^{3d} grupos, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3e} grupos, cada arilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3f} grupos, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3g} grupos, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3h} grupos;

cada R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

alternativamente, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} cuando se unen a un mismo átomo se pueden combinar con el átomo a que están unidos formando un heterocicloalquilo;

cada R^{3d} es independientemente -$N(R^{3d1})(R^{3d2})$, -OR^{3d1}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, en donde cada –C(O)O-(alquilo C_{1-6});

cada R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, y R^{3h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} en donde cada haloalcoxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, en donde cada –CN;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo

C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituído con R^{5a};

R^{5a} is $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$;

R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}; y

R^6 is alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo C_{6-12}, en donde cada heteroarilo, en donde el arilo en donde cada heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{6a};

cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$, $-C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$, $-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$, $-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-S(O)R^{6b}$, $-S(O)_2R^{6b}$, $-S(NR^{6b})(NR^{6c})R^{6d}$, $-S(O)(NR^{6b})(R^{6c})$, $-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$, $-P(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(R^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(R^{6c})$, $-P(O)(OR^{6b})(OR^{6c})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, el alquilo está opcionalmente sustituído con R^{6f}, y the alquinilo está opcionalmente sustituído con 1 a 4 R^{6j};

cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6k};

cada R^{6k} es independientemente alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6e1}$, $-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$, $-OC(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)OR^{6e2}$, $-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$, $-N(R^{6e1})(R^{6e2})$, =O, $-OR^{6e1}$, $-SR^{6e1}$, $-S(O)R^{6e1}$, $-S(NR^{6e1})(NR^{6e2})$, $-S(O)(NR^{6e1})(R^{6e2})$, $-S(O)_2R^{6e1}$, $-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-SF_5$, $-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$, $-P(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(R^{6e2})$, $-P(O)(OR^{6e1})(OR^{6e2})$, $-Si(R^{6e1})(R^{6e2})(R^{6e3})$,

cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-heterocicloalquilo, heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6h}, y el alquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{6m};

cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}**,** alcoxi C_{1-6}alquilo, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo $C_{3-10,}$ alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{6n};

cada R^{6n} is alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi $_{C1-6}$, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6n1}$, -$C(O)OR^{6n1}$, -$OC(O)R^{6n1}$, -$C(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, -$N(R^{6n1})C(O)R^{6n2}$, -$OC(O)N(R^{6n1})(R^{6n2})$, -$N(R^{6n1})C(O)OR^{6n2}$, -$C(=NR^{6n1})N(R^{6n2})(R^{6n3})$, -$N(R^{6n1})(R^{6n2})$, =O, –OH, -$SR^{6n1}$, -$S(O)R^{6n1}$, -$S(NR^{6n1})(NR^{6n2})R^{6n3}$, -$S(O)(NR^{6n1})(R^{6n2})$, -$S(O)_2R^{6n1}$, -$S(O)_2N(R^{6n1})(R^{6n2})$, en donde cada -$N(R^{6n1})S(O)_2(R^{6n2})$;

cada R^{6n1}, R^{6n2} y R^{6n3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-10}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN**,** -$C(O)R^{6h1}$, -$C(O)OR^{6h1}$, -$OC(O)R^{6h1}$, -$C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, -$N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, -$OC(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, -$N(R^{6h1})C(O)OR^{6h2}$, -$C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$, -$N(R^{6h1})(R^{6h2})$, =O, –OH, -$SR^{6h1}$, -$S(O)R^{6h1}$, -$S(NR^{6h1})(NR^{6h2})R^{6h3}$, -$S(O)(NR^{6h1})(R^{6h2})$, -$S(O)_2R^{6h1}$, -$S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, -$N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo);

cada R^{6h1}, R^{6h2}, y R^{6h3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, alquilo C_{1-6}-arilo $C_{6-10,}$ heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo);

cada R^{6m} es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -$C(O)R^{6m1}$, -$C(O)OR^{6m1}$, -$OC(O)R^{6m1}$, -$C(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m3})C(O)R^{6m2}$, -$OC(O)N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})C(O)OR^{6m2}$, -$C(=NR^{6m3})N(R^{6m1})(R^{6m2})$, -$N(R^{6m1})(R^{6m2})$,

=O, –OH, -SR^{6m1}, -S(O)R^{6m1}, -S(NR^{6m1})(NR^{6m2})R^{6m3}, -S(O)(NR^{6m1})(R^{6m2}), -S(O)$_2$R^{6m1}, -S(O)$_2$N(R^{6m1})(R^{6m2}), en donde cada -N(R^{6m3})S(O)$_2$(R^{6m2});

cada R^{6m1}, R^{6m2}, y R^{6m3} es independientemente hidrógeno, alquilo C$_{1-6}$, hidroxialquilo C$_{1-6}$, aminoalquilo C$_{1-6}$, alcoxialquilo C$_{2-6}$, haloalquilo C$_{1-6}$, cicloalquilo C$_{3-10}$, alquilo C$_{1-6}$-cicloalquilo C$_{3-10}$, arilo C$_{6-10}$, alquilo C$_{1-6}$-arilo C$_{6-10}$, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C$_{1-6}$-(heteroarilo);

R^{6f} is –OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3});

R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C$_{1-6}$;

cada R^{6j} es independientemente alcoxialquilo C$_{2-6}$, halógeno, haloalquilo C$_{1-6}$, haloalcoxi C$_{1-6}$, -CN, -C(O)R^{6j1}, -C(O)OR^{6j1}, -OC(O)R^{6j1}, -C(O)N(R^{6j1})(R^{6j2}), -N(R^{6j3})C(O)R^{6j2}, -OC(O)N(R^{6j1})(R^{6j2}), -N(R^{6j1})C(O)OR^{6j2}, -C(=NR^{6j3})N(R^{6j1})(R^{6j2}), -N(R^{6j1})(R^{6j2}), =O, –OR^{6j1}, -SR^{6j1}, -S(O)R^{6j1}, -S(NR^{6j1})(NR^{6j2}), -S(NR^{6j1})(NR^{6j2})R^{6j3}, -S(O)(NR^{6j1})(R^{6j2}), -S(O)$_2$R^{6j1}, -S(O)$_2$N(R^{6j1})(R^{6j2}), -N(R^{6j1})S(O)$_2$(R^{6j2}), -Si(R^{6j1})(R^{6j2})(R^{6j3}), cicloalquilo C3-10, arilo C$_{6-12}$, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{6p};

cada R^{6j1}, R^{6j2}, y R^{6j3} es independientemente hidrógeno, alquilo C$_{1-6}$, hidroxialquilo C$_{1-6}$, aminoalquilo C$_{1-6}$, alcoxialquilo C$_{2-6}$, haloalquilo C$_{1-6}$, cicloalquilo C$_{3-10}$, alquilo C$_{1-6}$-cicloalquilo C$_{3-10}$, arilo C$_{6-10}$, alquilo C$_{1-6}$-arilo C$_{6-10}$, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C$_{1-6}$-(heteroarilo);

cada R^{6p} es independientemente alquilo C$_{1-6}$, hidroxialquilo C$_{1-6}$, aminoalquilo C$_{1-6}$, alcoxi C$_{1-6}$, alcoxialquilo C$_{2-6}$, halógeno, haloalquilo C$_{1-6}$, haloalcoxi C$_{1-6}$, -CN, -C(O)R^{6p1}, -C(O)OR^{6p1}, -OC(O)R^{6p1}, -C(O)N(R^{6p1})(R^{6p2}), -N(R^{6p1})C(O)R^{6p2}, -OC(O)N(R^{6p1})(R^{6p2}), -N(R^{6p1})C(O)OR^{6p2}, -C(=NR^{6p3})N(R^{6p1})(R^{6p2}), -N(R^{6p1})(R^{6p2}), =O, -OH, -SR^{6p1}, -S(O)R^{6p1}, -S(NR^{6p1})(NR^{6p2})R^{6p3}, -S(O)(NR^{6p1})(R^{6p2}), -S(O)$_2$R^{6p1}, -S(O)$_2$N(R^{6p1})(R^{6p2}), en donde cada -N(R^{6p1})S(O)$_2$(R^{6p2});

cada R^{6p1}, R^{6p2}, y R^{6p3} es independientemente hidrógeno, alquilo C$_{1-6}$, hidroxialquilo C$_{1-6}$, aminoalquilo C$_{1-6}$, alcoxialquilo C$_{2-6}$, haloalquilo C$_{1-6}$, cicloalquilo C$_{3-10}$, alquilo C$_{1-6}$-cicloalquilo C$_{3-10}$, arilo C$_{6-10}$, alquilo C$_{1-6}$-arilo C$_{6-10}$, heterocicloalquilo, alquilo C$_{1-6}$-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C$_{1-6}$-(heteroarilo);

en donde cada R^5 y un R^{6a} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g};

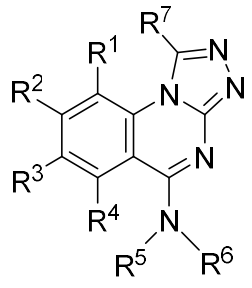
cada R^{6g} es independientemente alquilo C$_{1-6}$, alquenilo C$_{2-6}$, alquinilo C$_{2-6}$, hidroxialquilo C$_{1-6}$, aminoalquilo C$_{1-6}$, alcoxialquilo C$_{2-6}$, halógeno, haloalquilo C$_{1-6}$, haloalcoxi C$_{1-6}$, en donde cada –CN;

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, alquilo C_{1-6}tio, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, –CN,–OH, $-NH_2$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, heterocicloalquilo, en donde cada alquilo C1-6-(heterocicloalquilo);

cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 20 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O en donde cada S; y

cada heteroarilo es un anillo de 5 a 18 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos cada independientemente N, O en donde cada S.

[0981] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para inhibir DGK \ alpha en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, en donde cada –CN;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, $-NO_2$, $-C(O)R^{2a}$,

$-C(O)OR^{2a}$, $-OC(O)R^{2a}$, $-C(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$, $-OC(O)N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})C(O)OR^{2b}$, $-C(=NR^{2a})N(R^{2b})(R^{2c})$, $-N(R^{2a})(R^{2b})$, $-OR^{2a}$, $-SR^{2a}$, $-S(O)R^{2a}$, $-S(O)_2R^{2a}$, $-S(O)_2N(R^{2a})(R^{2b})$, $-N(R^{2a})S(O)_2(R^{2b})$, $-P(O)(R^{2a})(R^{2b})$, $-P(O)(OR^{2a})(R^{2b})$, $-P(O)(OR^{2a})(OR^{2b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo, en donde cada alquenilo en donde cada alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con 1 a 3 R^{2d} grupos, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2e} grupos, cada arilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2f} grupos, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2g} grupos, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{2h} grupos;

cada R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},

alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

alternativamente, R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} cuando se unen a un mismo átomo se pueden combinar con el átomo a que están unidos formando un heterocicloalquilo;

cada R^{2d} es independientemente -$N(R^{2d1})(R^{2d2})$, -OR^{2d1}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

cada R^{2d1} y R^{2d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, en donde cada –C(O)O-(alquilo C_{1-6});

cada R^{2e}, R^{2f}, R^{2g}, y R^{2h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C1$_{-6}$, halógeno, haloalquilo C_{1-6} en donde cada haloalcoxi C_{1-6};

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -CN, -NO, -NO_2, -$C(O)R^{3a}$,

-$C(O)OR^{3a}$, -$OC(O)R^{3a}$, -$C(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, -$OC(O)N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})C(O)OR^{3b}$, -$C(=NR^{3a})N(R^{3b})(R^{3c})$, -$N(R^{3a})(R^{3b})$, -$OR^{3a}$, -$SR^{3a}$, -$S(O)R^{3a}$, -$S(O)_2R^{3a}$, -$S(O)_2N(R^{3a})(R^{3b})$, -$N(R^{3a})S(O)_2(R^{3b})$, -$P(O)(R^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(OR^{3a})(R^{3b})$, -$P(O)(OR^{3a})(OR^{3b})$, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo, en donde cada alquenilo en donde cada alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente con 1 a 3 R^{3d} grupos, cada cicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3e} grupos, cada arilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3f} grupos, cada heterocicloalquilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3g} grupos, y cada heteroarilo está opcionalmente sustituído con 1 a 3 R^{3h} grupos;

cada R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},

alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

alternativamente, R^{3a}, R^{3b}, y R^{3c} cuando se unen a un mismo átomo se pueden combinar con el átomo a que están unidos formando un heterocicloalquilo;

cada R^{3d} es independientemente -$N(R^{3d1})(R^{3d2})$, -OR^{3d1}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

cada R^{3d1} y R^{3d2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, en donde cada –C(O)O-(alquilo C_{1-6});

cada R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, y R^{3h} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6} en donde cada haloalcoxi C_{1-6};

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, en donde cada –CN;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-6}-(heterocicloalquilo), heteroarilo, en donde cada alquilo C_{1-6}-(heteroarilo), en donde el alquilo está opcionalmente sustituído con R^{5a};

R^{5a} is $–OSi(R^{5a1})(R^{5a2})(R^{5a3})$;

R^{5a1}, R^{5a2}, y R^{5a3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}; y

R^6 is alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, arilo C_{6-12}, en donde cada heteroarilo, en donde el arilo en donde cada heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^{6a};

cada R^{6a} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6b}$,
$-C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-C(O)N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})C(O)R^{6c}$, $-C(=NR^{6b})N(R^{6c})(R^{6d})$,
$-N(R^{6b})(R^{6c})$, $-OR^{6b}$, $-SR^{6b}$, $-S(O)R^{6b}$, $-S(O)_2R^{6b}$, $-S(O)_2N(R^{6b})(R^{6c})$, $-N(R^{6b})S(O)_2(R^{6c})$,
cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6e}, y el alquilo está opcionalmente sustituído con R^{6f};

en donde cada R^5 y one R^{6a} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6g};

cada R^{6b}, R^{6c} y R^{6d} es independientemente hidrógeno, alquilo C1-6, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-10}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12}, alquilo C_{1-6}-arilo C_{6-12}, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo;

cada R^{6e} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alcoxialquilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, –CN, $-NO_2$, $-C(O)R^{6e1}$,
$-C(O)OR^{6e1}$, $-OC(O)R^{6e1}$, $-C(O)N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})C(O)R^{6e2}$,
$-C(=NR^{6e1})N(R^{6e2})(R^{6e3})$, $-N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-OR^{6e1}$, $-SR^{6e1}$, $-S(O)R^{6e1}$, $-S(O)_2R^{6e1}$,
$-S(O)_2N(R^{6e1})(R^{6e2})$, $-N(R^{6e1})S(O)_2(R^{6e2})$, cicloalquilo C_{3-10}, arilo C_{6-12},

heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo, en donde el cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, en donde cada heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{6h};

cada R^{6e1}, R^{6e2}, y R^{6e3} es independientemente hidrógeno en donde cada alquilo C_{1-6};

R^{6f} is $–OSi(R^{6f1})(R^{6f2})(R^{6f3})$;

R^{6f1}, R^{6f2}, y R^{6f3} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6};

cada R^{6g} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, en donde cada –CN;

cada R^{6h} es independientemente alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, $-C(O)R^{6h1}$, $-C(O)OR^{6h1}$, $-OC(O)R^{6h1}$, $-C(O)N(R^{6h1})(R^{6h2})$, $-N(R^{6h1})C(O)R^{6h2}$, $-C(=NR^{6h1})N(R^{6h2})(R^{6h3})$, $-N(R^{6h1})(R^{6h2})$, –OH, $-SR^{6h1}$, $-S(O)R^{6h1}$, $-S(O)_2R^{6h1}$, $-S(O)_2N(R^{6h1})(R^{6h2})$, en donde cada $-N(R^{6h1})S(O)_2(R^{6h2})$;

cada R^{6h1}, R^{6h2}, y R^{6h3} es independientemente hidrógeno en donde cada alquilo C_{1-6};

R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6}, halógeno, haloalquilo C_{1-6}, –CN, en donde cada –OH;

cada heterocicloalquilo es un anillo de 3 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O en donde cada S; y

cada heteroarilo es un anillo de 5 a 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente N, O en donde cada S.

[0982] En algunas realizaciones, un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la estructura de un compuesto en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 1C, Tabla 1D, Tabla 1E, Tabla 1F, Tabla 1G, Tabla 1H, Tabla 1I, Tabla 1J, Tabla 2A, Tabla 2B, Tabla 2C, Tabla 2D, Tabla 2E, Tabla 2F, Tabla 2G, Tabla 2H, Tabla 2I, Tabla 2J, Tabla 2K, Tabla 2L, Tabla 3A, Tabla 3B, Tabla 3C, Tabla 3D, Tabla 3E, Tabla 3F, Tabla 3G, Tabla 3H, Tabla 3I, Tabla 3J o Tabla 3K, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, o una composición farmacéutica de las mismas. En algunas realizaciones, un método para inhibir DGKα en un sujeto que lo necesita comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la estructura de un compuesto de la Tabla 3F, Tabla 3H, Tabla 3I, Tabla 3J o Tabla 3K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

[0983] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica. del mismo.

[0984] En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer neuroendocrino, cáncer del SNC, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, sarcoma de tejido blando, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de colon. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (SLL), síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular, macroglobulinemia de Waldestrom (WM), linfoma de células T, linfoma de células B o linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En algunas realizaciones, el cáncer es de cerebro (gliomas), glioblastomas, astrocitomas, glioblastoma multiforme, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, pancreático, adenocarcinoma, adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células acinares, glucagonoma, insulinoma, próstata, sarcoma o tiroides.

[0985] En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido, un cáncer hematológico o una lesión metastásica. En algunas realizaciones, el tumor sólido es un sarcoma, un sarcoma fibroblástico, un carcinoma o un adenocarcinoma. En algunas realizaciones, el cáncer hematológico es una leucemia, un linfoma o un mieloma.

[0986] En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de pulmón, un melanoma, un cáncer de riñón, un cáncer de hígado, un mieloma, un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer de ovario, un cáncer colorrectal, un cáncer de páncreas, un cáncer de cabeza y cuello. , un cáncer anal, un cáncer gastroesofágico, un mesotelioma, un cáncer nasofaríngeo, un cáncer de tiroides, un cáncer de cuello uterino, un cáncer epitelial, un cáncer peritoneal, una enfermedad linfoproliferativa, una leucemia linfoblástica aguda (LLA), una leucemia mielógena aguda (LMA), una leucemia linfocítica crónica (LLC), una leucemia mielógena crónica (LMC), una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), una leucemia de células pilosas, un linfoma de células B, un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), un linfoma difuso de células B grandes de tipo B activado (ABC), linfoma difuso de células B grandes de centro germinal (GCB), linfoma de células del manto, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma no Hodgkin recidivante, un linfoma no Hodgkin refractario, un linfoma no Hodgkin folicular

recurrente ma, un linfoma de Burkitt, un linfoma linfocítico pequeño, un linfoma folicular, un linfoma linfoplasmocítico o un linfoma extraganglionar de la zona marginal.

[0987] En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor epitelial (por ejemplo, un carcinoma, un carcinoma de células escamosas, un carcinoma de células basales, una neoplasia intraepitelial escamosa), un tumor glandular (por ejemplo, un adenocarcinoma, un adenoma, un adenomioma), un tumor mesenquimal o tumor de tejido blando (p. ej., un sarcoma, un rabdomiosarcoma, un leiomiosarcoma, un liposarcoma, un fibrosarcoma, un dermatofibrosarcoma, un neurofibrosarcoma, un histiocitoma fibroso, un angiosarcoma, un angiomixoma, un leiomioma, un condroma, un alveolarcoma blando, (sarcoma parcial, hemangioendotelioma epitelioide, tumor de Spitz, sarcoma sinovial) o linfoma.

[0988] En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido en o que surge de un tejido u órgano seleccionado del grupo que consiste en: hueso (por ejemplo, adamantinoma, quistes óseos aneurismáticos, angiosarcoma, condroblastoma, condroma, fibroma condromixoide, condrosarcoma, cordoma, condrosarcoma desdiferenciado , encondroma, hemangioendotelioma epitelioide, displasia fibrosa del hueso, tumor óseo de células gigantes, hemangiomas y lesiones relacionadas, osteoblastoma, osteocondroma, osteosarcoma, osteoma osteoide, osteoma, condroma perióstico, tumor desmoide, sarcoma de Ewing); labios y cavidad oral (por ejemplo, ameloblastoma odontogénico, leucoplasia oral, carcinoma de células escamosas oral, melanoma primario de la mucosa oral); glándulas salivales (por ejemplo, adenoma de glándula salival pleomórfica, carcinoma adenoide quístico de glándula salival, carcinoma mucoepidermoide de glándula salival, tumores de Warthin de glándula salival); esófago (por ejemplo, esófago de Barrett, displasia y adenocarcinoma); tracto gastrointestinal, incluido el estómago (por ejemplo, adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico primario, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), depósitos metastásicos, carcinoides gástricos, sarcomas gástricos, carcinoma neuroendocrino, carcinoma de células escamosas primario gástrico, adenoacantomas gástricos), intestinos y músculo liso (por ejemplo, leiomiomatosis intravenosa), colon (por ejemplo, adenocarcinoma colorrectal), recto, ano; páncreas (p. ej., neoplasias serosas, que incluyen cistadenoma seroso microquístico o macroquístico, cistadenoma seroso sólido, neoplasia quística serosa asociada a Von Hippel-Landau (VHL), cistadenocarcinoma seroso, neoplasias quísticas mucinosas (MCN), neoplasias papilares intraductales (NPI), neoplasia intraductal intraductal neoplasias papilares oncocíticas (IOPN), neoplasias tubulares intraductales, neoplasias acinares quísticas, incluyendo cistadenoma de células acinares, cistadenocarcinoma de células acinares, adenocarcinoma pancreático, adenocarcinomas ductal pancreático invasivo, incluyendo adenocarcinoma tubular, carcinoma de anillo medular, carcinoma de coloma

carcinoma de células, carcinoma indiferenciado, carcinoma indiferenciado con células gigantes similares a osteoclastos, carcinoma de células acinares, neoplasias neuroendocrinas, microadenoma neuroendocrino, tumores neuroendocrinos (NET), carcinoma neuroendocrino (NEC), incluyendo NEC de células pequeñas o grandes, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma , productor de serotonina RED, somatostatinoma, VIPoma, neoplasias pseudopapilares sólidas (SPN), pancreatoblastoma); vesícula biliar (por ejemplo, carcinoma de la vesícula biliar y conductos biliares extrahepáticos, colangiocarcinoma intrahepático); neuroendocrino (por ejemplo, carcinoma cortical suprarrenal, tumores carcinoides, feocromocitoma, adenomas hipofisarios); tiroides (por ejemplo, carcinoma anaplásico (indiferenciado), carcinoma medular, tumores oncocíticos, carcinoma papilar, adenocarcinoma); hígado (p. ej., adenoma, hepatocelular y colangiocarcinoma combinados, carcinoma fibrolamelar, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, mesenquimal, tumor epitelial del estroma anidado, carcinoma indiferenciado, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático, angiocarcinoma de conductos biliares, cistoadenoheliocarcinoma, angiocarcinoma epitelial epitelial mesenquimal, tumor fibroso, teratoma, tumor del saco de York, carcinosarcoma, tumor rabdoide); riñón (p. ej., carcinoma de células renales con reordenamiento de ALK, carcinoma de células renales cromófobo, carcinoma de células renales de células claras, sarcoma de células claras, adenoma metanéfrico, adenofibroma metanéfrico, carcinoma mucinoso de células fusiformes y tubulares, nefroma, nefroblastoma (tumor de Wilms), adenoma papilar, carcinoma papilar de células renales, oncocitoma renal, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales deficiente en succinato deshidrogenasa, carcinoma del conducto colector); mama (p. ej., carcinoma ductal invasivo, que incluye, entre otros, carcinoma de células acínicas, carcinoma adenoide quístico, carcinoma apocrino, carcinoma cribiforme, carcinoma de células claras / rico en glucógeno, carcinoma inflamatorio, carcinoma rico en lípidos, carcinoma medular, carcinoma metaplásico, carcinoma micropapilar, carcinoma mucinoso, carcinoma neuroendocrino, carcinoma oncocítico, carcinoma papilar, carcinoma sebáceo, carcinoma secretor de mama, carcinoma tubular, carcinoma lobulillar, que incluye, sin limitación, carcinoma pleomórfico, carcinoma de células en anillo de sello, peritoneo (p. ej., mesotelioma, cáncer de peritoneo primario); tejidos de órganos sexuales femeninos, incluido el ovario (p. ej., coriocarcinoma, tumores epiteliales, tumores de células germinales, tumores del estroma del cordón sexual), trompas de Falopio (p. ej., adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma endometrioide, adenocarcinoma de células claras, carcinoma de células de transición, células escamosas carcinoma, carcinoma indiferenciado, tumores mullerianos, adenosarcoma, leiomiosarcoma, teratoma, tumores de células germinales, coriocarcinoma, tumores trofoblásticos), útero (p. ej., carcinoma de cuello uterino, pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, carcinoma

intraepitelial (EIC), p. ej. carcinoma endometrial (EIC), carcinoma endometrioide, carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de transición, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado, neoplasia mesenquimal), leiomioma (p. ej., nódulo estromal endometrial, leiomiosarcoma, sarcoma estromal endometrial (ESS), tumores mesenquimales), tumores mixtos epiteliales y mesenquimales (p. ej., adenofibroma, carcinofibroma, adenosarcoma, carcinosarcoma (sarcoma mesodérmico mesodérmico maligno, MMMT)) tumores endometriales malignos mixtos mullerianos, tumores trofoblásticos gestacionales (mola hidatiforme parcial, mola hidatiforme completa, mola hidatiforme invasiva, tumor del sitio placentario)), vulva, vagina; tejidos de órganos sexuales masculinos, incluyendo próstata, testículos (por ejemplo, tumores de células germinales, seminoma espermatocítico), pene; vejiga (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma urotelial, carcinoma urotelial de vejiga); cerebro, (p. ej., gliomas (p. ej., astrocitomas, incluidos glioblastomas no infiltrantes, de bajo grado, anaplásicos; oligodendrogliomas, ependimomas), meningiomas, gangliogliomas, schwannomas (neurilemomas), craneofaringiomas, cordomas, tumores no hodgitukinitarios; ojo (p. ej., retinoma, retinoblastoma, melanoma ocular, melanoma uveal posterior, hamartoma de iris); cabeza y cuello (p. ej., carcinoma nasofaríngeo, tumor del saco endolinfático (ELST), carcinoma epidermoide, cánceres de laringe, incluido el carcinoma de células escamosas (SCC) (p. ej., carcinoma glótico, carcinoma supraglótico, carcinoma subglótico, carcinoma transglótico), carcinoma in situ, verrugoso, SCC de células fusiformes y basaloide, carcinoma indiferenciado, adenocarcinoma de laringe, carcinoma adenoide quístico, carcinoma neuroendocrino, sarcoma de laringe), paragangliomas de cabeza y cuello (por ejemplo, cuerpo carotídeo, yugulotimpánico, vagal); timo (por ejemplo, timoma); corazón (por ejemplo, mixoma cardíaco); de pulmón (p. ej., carcinoma de células pequeñas (CPCP), carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), incluido el carcinoma de células escamosas (SCC), adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, carcinoides (típicos o atípicos), carcinosarcomas, blastomas pulmonares, carcinomas de células gigantes , carcinomas de células fusiformes, blastoma pleuropulmonar); linfoma (p. ej., linfomas, incluido el linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, enfermedades linfoproliferativas asociadas al virus de Epstein-Barr (VEB), incluidos los linfomas de células B y los linfomas de células T (p. ej., linfoma de Burkitt, linfoma de células B grandes, linfoma difuso de células B grandes) linfoma de células grandes (LDCBG), linfoma de células del manto, linfoma de células B indolentes, linfoma de células B de bajo grado, linfoma difuso de células grandes asociado a fibrina; linfoma de derrame primario; linfoma plasmoblástico; linfoma extraganglionar de células NK / T, tipo nasal; células T periféricas linfoma, linfoma cutáneo de células T, linfoma angioinmunoblástico de células T;

linfoma folicular de células T; linfoma sistémico de células T), linfangioleiomiomatosis); sistema nervioso central (SNC) (p. ej., gliomas que incluyen tumores astrocíticos (p. ej., astrocitoma pilocítico, astrocitoma pilomixoide, astrocitoma subependimario de células gigantes, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma difuso, astrocitoma fibrilar, astrocitoma gemistocítico, astrocitoma gigante, astrocitoma glioblastoma celular, gliosarcoma, glioblastoma multiforme) y gliomatosis cerebri), tumores oligodendrogliales (p. ej., oligodendroglioma, oligodendroglioma anaplásico), tumores oligoastrocíticos (p. ej., oligoastrocitoma, oligoastrocitoma anaplásico), tumores ependimarios (p. ej. , ependimoma anaplásico), glioma del nervio óptico y no gliomas (p. ej., tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y neuronal-glial mixtos, tumores de la región pineal, tumores embrionarios, meduloblastoma, tumores meníngeos, linfomas primarios del SNC, tumores de células germinales, adenomas pituitarios , tumores de nervios craneales y paraespinales, tumores de la región estelar), neurofibroma, meningioma, tumores de la vaina del nervio periférico, tumores neuroblásticos periféricos (que incluyen, sin limitación, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma), ependimoma de trisomía 19); tejidos neuroendocrinos (p. ej., sistema paragangliónico que incluye médula suprarrenal (feocromocitomas) y paragangliomas extraadrenales (paragangliomas (extraadrenales)); piel (p. ej., hidradenoma de células claras, histiocitomas fibrosos benignos cutáneos, cilindroma, hidradenoma, melanoma (incluyendo melanoma cutáneo melanoma mucoso), pilomatricoma, tumores de Spitz); y tejidos blandos (p. ej., angiomixoma agresivo, rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de la parte blanda, angiofibroma, histiocitoma fibroso angiomatoide, sarcoma sinovial, sarcoma sinovial bifásico, sarcoma de células claras, sarcoma de células claras, dermatofibrosarcoma fibromatosis, tumor de células pequeñas y redondas, tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas, elastofibroma, rabdomiosarcoma embrionario, tumores de Ewing / tumores neurectodérmicos primitivos (PNET), condrosarcoma mixoide extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, sarcoma paraespinal, tumor miofibroblástico inflamatorio, bpoblastoma, lipoma, lipoma condroide, bposarcoma / tumores lipomatosos malignos, bposarcoma, bposarcoma mixoide, sarcoma fibromixoide, linfangioleioma blando, mioepioma blando, , sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, sarcoma indiferenciado, pericitoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma (NRSTS), leiomiosarcoma de tejido blando, sarcoma indiferenciado, bposarcoma bien diferenciado.

[0989] En algunas realizaciones, el cáncer es un melanoma, un cáncer gástrico, un cáncer de mama triple negativo (TNBC), un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), un adenocarcinoma rectal, un cáncer colorrectal, un carcinoma de células renales, un cáncer de

ovario cáncer, cáncer de próstata, carcinoma oral de células escamosas (SCC), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer de vejiga urotelial, glioblastoma (GBM), meningioma, cáncer suprarrenal o cáncer de endometrio.

[0990] En algunas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales al sujeto. El agente terapéutico adicional puede incluir cualquier agente terapéutico descrito anteriormente para terapia de combinación. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es independientemente un agente antineoplásico, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, ipilimumab, quimioterapia, radioterapia o terapia de resección. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es independientemente rituxan, doxorrubicina, gemcitabina, nivolumab, pembrolizumab, artezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab o ipilimumab.

[0991] En algunas realizaciones, el método comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PD-1 / PD-L1.

[0992] En algunas realizaciones, el agente antineoplásico es un agente anti-microtúbulos, un complejo de coordinación de platino, un agente alquilante, un agente antibiótico, un inhibidor de la topoisomerasa II, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa I, una hormona o análogo hormonal, una señal. inhibidor de la vía de transducción, un no receptor de tirosina quinasa angiogénesis, un inhibidor, un agente inmunoterapéutico, un agente proapoptótico, un inhibidor de la señalización del ciclo celular, un inhibidor del proteasoma, un inhibidor del metabolismo del cáncer, un agente anti-PD-L1, un PD- 1 antagonista, un inmunomodulador, un compuesto modulador de STING, un inhibidor de CD39, un antagonista de adenosina A2a y A2a, un antagonista de TLR4, un anticuerpo contra ICOS u OX40.

[0993] En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales que comprenden un activador o agonista de un receptor de tirosina quinasa 3 (FLT3; CD 135) relacionado con las aletas, un receptor de tipo toll (TLR) o un Estimulador del receptor de genes de interferón (STING).

[0994] En algunas realizaciones, el agonista o activador de TLR es un agonista de TLR2, un agonista de TLR3, un agonista de TLR7, un agonista de TLR8 y un agonista de TLR9.

[0995] En algunas realizaciones, el agonista o activador del receptor STING es ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, Ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), GAMP cíclico (cGAMP) y di-AMP cíclico.

[0996] En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales que comprenden un inhibidor o antagonista de: proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 11 (PTPN11 o SHP2), secuencia de leucemia de células mieloides 1 (MCL1) regulador de apoptosis; proteína quinasa quinasa quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógenos (MAP4K1) (también denominada quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1)); diacilglicerol quinasa alfa (DGKA, DAGK, DAGK1 o DGK-alfa); 5'-nucleotidasa ecto (NT5E o CD73); factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1 o TGF); hemo oxigenasa 1 (HMOX1, HO-1 o HO1); factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA o VEGF); receptor de tirosina quinasa 2 erb-b2 (ERBB2 HER2, HER2 / neu o CD340); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ERBB, ERBB1 o HER1); Tirosina quinasa del receptor ALK (ALK, CD246); poli (ADP-ribosa) polimerasa 1 (PARP1 o PARP); quinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4); quinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6); Receptor 8 de quimiocinas con motivo C-C (CCR8, CDwl98); Molécula de CD274 (CD274, PDL1 o PD-L1); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1 o PD-1); y / o proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CTLA-4, CD 152).

[0997] En algunas realizaciones, el inhibidor comprende una molécula de unión a antígeno, un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

[0998] En algunas realizaciones, el inhibidor de MCL1 es AMG-176, AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A1210477, UMI-77 o JKY-5-037.

[0999] En algunas realizaciones, el inhibidor de PTPN11 o SHP2 es TN0155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 y RMC-4630.

[1000] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico, antineoplásico, radioterapéutico o de control de diana. En algunas realizaciones, el uno o más agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos son un análogo de nucleósido (por ejemplo, 5-fluorouracilo, gemcitabina, citarabina), un taxano (por ejemplo, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel), un complejo de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, tetranitrato de triplatino, fenantriplatino, picoplatino, satraplatino, dicicloplatino, eptaplatino, lobaplatino, miriplatino), un inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (p. ej., metotrexato, petrimetrexedato), inhibidor doxorrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, enipósido, epirrubicina, etopósido, idarrubicina, irinotecán, mitoxantrona, pixantrona, sobuzoxano, topotecán, irinotecán, MM-398 (irinotecán liposomal), vosaroxina y GPX-67, maxina alvexina -2818, avitinib (ACEA-0010), irofulven (MGI-114)), un agente alquilante (p. Ej., Una mostaza nitrogenada (p. Ej., Ciclofosfamida, clormetina,

uramustina o mostaza uracilo, melfalán, clorambucilo, ifosfa mide, bendamustina, temozolomida, carmustina), una nitrosourea (por ejemplo, carmustina, lomustina, estreptozocina), un alquil sulfonato (por ejemplo, busulfán)), o mezclas de los mismos.

[1001] En algunas realizaciones, el agente de dirección del punto de control es un anticuerpo anti-PD-1 antagonista, un anticuerpo anti-PD-Ll antagonista, un anticuerpo anti-PD-L2 antagonista, un anticuerpo anti-CTLA-4 antagonista, un anticuerpo anti-TIM antagonista -3, un anticuerpo antagonista anti-LAG-3, un anticuerpo antagonista anti-CEACAM1, un anticuerpo anti-GITR agonista, un anticuerpo anti-TIGIT antagonista, un anticuerpo anti-VISTA antagonista, un anticuerpo anti-CD 137 agonista, o un anticuerpo anti-OX40 agonista.

[1002] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional comprende una o más terapias celulares. En algunas realizaciones, la terapia celular comprende una o más de una población de células asesinas naturales (NK), células NK-T, células T, células asesinas inducidas por citocinas (CIK), células de macrófagos (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL).) y / o células dendríticas (DC). En algunas realizaciones, la terapia celular implica una terapia de células T, por ejemplo, coadministrar una población de células T TCR alfa / beta, células T TCR gamma / delta, células T reguladoras (Treg) y / o células T TRuC ™. En algunas realizaciones, la terapia celular implica una terapia con células NK, por ejemplo, la coadministración de células NK-92. Una terapia celular puede implicar la coadministración de células que son autólogas, singénicas o alogénicas para el sujeto. En algunas realizaciones, una o más de una población de células inmunes comprende uno o más receptores de antígenos quiméricos (CAR).

[1003] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, o un conjugado de anticuerpo-fármaco del mismo, molécula multiespecífica dirigida a CD3, molécula multiespecífica dirigida a CD16, molécula de unión a antígeno no inmunoglobulina o anticuerpo proteína mimética.

[1004] En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden una inmunoterapia, una terapia inmunoestimuladora, una terapia con citocinas, una terapia con quimiocinas, una terapia celular, una terapia génica y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la coadministración de uno o más anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno de los mismos, o sus conjugados anticuerpo-fármaco, moléculas multiespecíficas dirigidas a CD3, moléculas multiespecíficas dirigidas a CD16 o antígeno no inmunoglobulínico. -Dominios de unión o proteínas miméticas de anticuerpos dirigidas contra una o más dianas o antígenos asociados a tumores (TAA).

[1005] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH o virus de la hepatitis B en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales comprenden una vacuna.

[1006] En algunas realizaciones, un método para fabricar un medicamento para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita se caracteriza porque se usa un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[1007] En algunas realizaciones, un método para fabricar un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer en un sujeto que lo necesita se caracteriza porque se usa un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[1008] En algunas realizaciones, un método para fabricar un medicamento para tratar una infección por el VIH o el virus de la hepatitis B en un sujeto que lo necesita se caracteriza porque se usa un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[1009] En algunas realizaciones, un uso del compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto.

[1010] En algunas realizaciones, un uso del compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis del cáncer en un sujeto.

[1011] En algunas realizaciones, un uso del compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH o hepatitis B en un sujeto.

[1012] En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación es para uso en terapia. En algunas realizaciones, el compuesto se utiliza en el tratamiento de un cáncer en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el compuesto se utiliza para inhibir la metástasis del cáncer en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el compuesto se usa en el tratamiento de una infección por VIH o virus de la hepatitis B en un sujeto que lo necesite.

VI. MÉTODOS DE SÍNTESIS

[1013] Abreviaturas. Se utilizan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos los entenderá un experto en la técnica, la Tabla 4 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 4. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac	acetilo
AcOEt	acetato de etilo (también EtOAc)
ACN	acetonitrilo
Bn	bencilo
Boc	tert- butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio
BroP	hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio
Bu	butilo
nBuLi	n-butillitio
$CDCl_3$	Cloroformo-*d*
dba	dibencilideneacetona
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfoxido
DMF	dimetilformamida
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EA	Acetato de etilo
Et	etilo
iBu	isobutilo
IPA	isopropanol
iPr	isopropilo
LC	cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
Me	metilo
m/z	relación masa / carga

Abreviatura	Significado
MS en donde cada ms	espectro de masas
NMP	*N-metil-2-pirrolidona*
Ph	fenilo
Ph_3P	trifenilfosfina
prep. HPLC	cromatografía líquida preparativa de alta resolución (también prep-HPLC)
RT	temperatura ambiente
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetilo
SEM-Cl	Cloruro de 2-(Trimetilsilil)etoximetilo
Si-column	Columna de sílice
tBu	*tert*-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
δ	partes por millón referidas al pico residual de disolvente no deuterado

Esquemas sintéticos generales

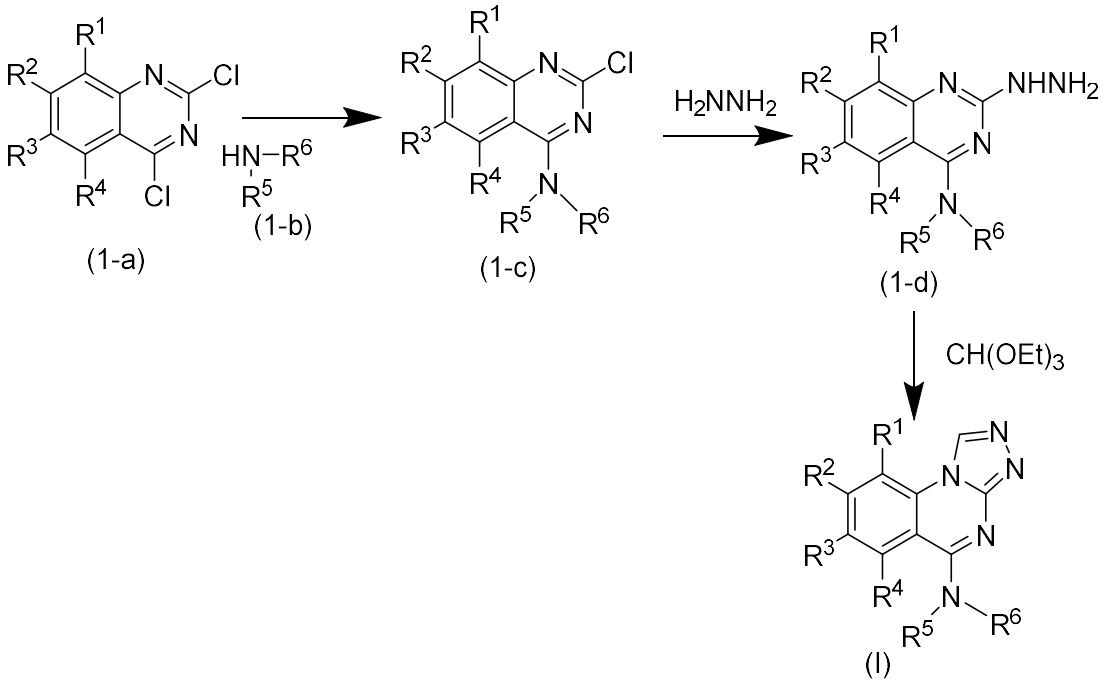
[1014] Compuestos de fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1) , (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) de la presente divulgación se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas. Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos objeto, puede ser necesario y / o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., Wiley, Nueva York 2006. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una protección incluye un grupo benciloxicarbonilo o un grupo terc-butiloxicarbonilo como grupo protector de amino, y / o un grupo terc-butilmetilsililo, etc. como grupo protector de hidroxi. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[1015] Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora con referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que,

para obtener los diversos compuestos de la presente, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda ser transportado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales, a menos que se especifique lo contrario, puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 0 ° C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado. Cada uno de los sitios variables descritos en los siguientes esquemas es aplicable a cada grupo funcional en los compuestos de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc -6), (IIc-7) o (IIc-8) proporcionados por la presente divulgación.

[1016] Las realizaciones también están dirigidas a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos objeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esquema sintético general 1



[1017] Compuestos de fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1) , (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) puede prepararse de acuerdo con

el Esquema sintético general 1, en el que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se describieron anteriormente.

[1018] De acuerdo con el esquema sintético general 1, un compuesto de fórmula (1-a) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (1-b) en un disolvente para generar un compuesto de fórmula (1-c). Se contempla que se pueda usar cualquier disolvente no reactivo adecuado para esta reacción, tal como DMF. Esta reacción se puede llevar a cabo en un momento y una temperatura adecuados para generar una cantidad deseada de un compuesto de fórmula (1-c), por ejemplo, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 100 ° C y en un tiempo que varía de varios minutos a varias horas, por ejemplo a temperatura ambiente durante una hora.

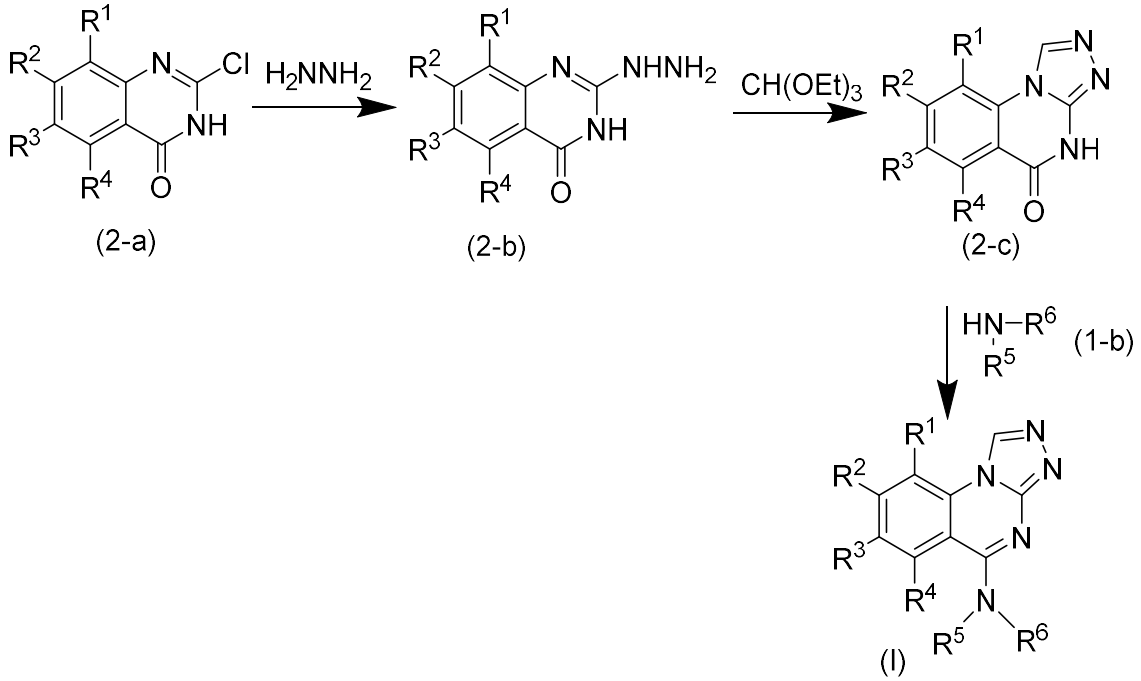
[1019] Un compuesto de Fórmula (1-a) puede adquirirse o sintetizarse fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como los métodos descritos en J.Med.Chem.2014,57,5141-5156 o métodos similares. Los compuestos de fórmula (1-b) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por personas expertas en la técnica de acuerdo con métodos conocidos.

[1020] Se puede combinar un compuesto de Fórmula (1-c) con hidrazina en un disolvente adecuado, tal como un alcohol, para generar un compuesto de Fórmula (1-d). Los disolventes adecuados pueden incluir disolventes no reactivos, y la reacción se puede llevar a cabo en un momento y una temperatura adecuados para generar una cantidad deseada de un compuesto de fórmula (1-d), tal como una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100 ° C y un tiempo que va desde varios minutos hasta varias horas. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente de etanol a una temperatura por debajo de 50 ° C durante una hora.

[1021] Un compuesto de Fórmula (1-d) se puede convertir en un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6) , (IIc-7) o (IIc-8) haciendo reaccionar de 1 a 5 equivalentes molares de ortoformiato de trietilo con un compuesto de Fórmula (1-d) en un momento y temperatura adecuados para generar una cantidad deseada de un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc- 2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1-d) puede experimentar reacción con ortoformiato de trietilo a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 120 ° C, por ejemplo, a una temperatura de 100 ° C, durante varios minutos a varios días, tal como de de un minuto a una hora.

Esquema sintético general 2

[1022] Un compuesto de fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) también se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema sintético general 2:



en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se describen en el presente documento.

[1023] De acuerdo con el Esquema sintético general 2, un compuesto de fórmula (2-a) se puede combinar con hidrazina en un disolvente no reactivo adecuado, tal como un alcohol. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 100ºC, en un tiempo suficiente para producir una cantidad deseada de un compuesto de Fórmula (2-b), por ejemplo que varía desde varios minutos hasta varias horas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (2-b) se puede generar adecuadamente a una temperatura entre la temperatura ambiente y 50 ° C durante una hora. Un compuesto de Fórmula (2-a) puede obtenerse comercialmente o puede ser preparado fácilmente por una persona con experiencia normal en la técnica a través de métodos conocidos, como mediante una reacción de un compuesto de Fórmula (1-a) con una base en un solvente adecuado.

[1024] Un compuesto de Fórmula (2-b) se puede combinar con 1 a 5 equivalentes molares de ortoformiato de trietilo en condiciones de reacción adecuadas para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (2-c). Por ejemplo, una reacción para generar un compuesto de Fórmula (2-c) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta

120ºC en un tiempo que varía desde varios minutos hasta varios días. Por ejemplo, se puede generar una cantidad deseada del compuesto de Fórmula (2-c) a una temperatura de reacción de 100 ° C durante 1 minuto a una hora.

[1025] Un compuesto de fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) o (IIc-8) se puede obtener, de acuerdo con el Esquema sintético general 2, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (2-c) con 1 a 5 equivalentes molares de un compuesto de Fórmula (1-b) usando de 1 a 5 equivalentes molares de un agente de condensación deshidratante en un disolvente en presencia de una base. Puede usarse cualquier disolvente adecuado, incluidos los disolventes que no son reactivos en la reacción. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados para esta reacción incluyen acetonitrilo, NMP, DMF y similares. Los expertos en la técnica conocen agentes de condensación deshidratantes adecuados, que incluyen, por ejemplo, pero no a modo de limitación, un agente de condensación deshidratante a base de fosfonio tal como reactivo BOP. Las bases ejemplares adecuadas para esta reacción incluyen, por ejemplo, una base inorgánica como el carbonato de cesio o una amina orgánica como la trietilamina.

[1026] La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un disolvente acetonitrilo, utilizando de 1 a 5 equivalentes molares de reactivo BroP (bromotris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato) como agente de condensación deshidratante y de 1 a 5 equivalentes molares de DBU como base a temperatura entre la temperatura ambiente y 120 ° C durante varios minutos a varios días, como a 50 ° C durante 1 minuto a una hora.

[1027] Alternativamente, la conversión de un compuesto de Fórmula (2-c) en un compuesto de Fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc- 6), (IIc-7) o (IIc-8) se pueden realizar sin usar un agente de condensación deshidratante. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (2-c) se puede hacer reaccionar con 1 a 5 equivalentes molares del compuesto de fórmula (1-b) en un disolvente en presencia de una base fuerte. Se contempla como adecuado para la reacción cualquier disolvente no reactivo, tal como un disolvente a base de éter o, por ejemplo, THF. Los ejemplos no limitantes de una base fuerte adecuada incluyen una base orgánica tal como n-BuLi. En algunas realizaciones, se pueden usar de 1 a 5 equivalentes molares de LDA. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de -100 ° C a 0 ° C durante varios minutos a varios días. Por ejemplo, la cantidad deseada del compuesto de fórmula (I), (I-1), (Ia), (Ia-1), (Ib), (Ic), (IIa), (IIa-1), (IIc), (IIc-1), (IIc-2), (IIc-2), (IIc-3), (IIc-4), (IIc-5), (IIc-6), (IIc-7) , o (IIc-8) se puede generar llevando a cabo esta reacción a una temperatura de -78 ° C durante 1 a 20 horas.

[1028] Además, un compuesto de la presente divulgación que tiene un grupo funcional deseado en una posición deseada se puede preparar mediante una combinación adecuada de los métodos anteriores, o un procedimiento que se lleva a cabo habitualmente en una síntesis orgánica (por ejemplo, reacción de alquilación de un grupo amino, oxidación reacción de un grupo alquiltio en un grupo sulfóxido o un grupo sulfona, reacción de conversión de un grupo alcoxi en un grupo hidroxi, o reacción de conversión opuesta del mismo).

VII. EJEMPLOS

[1029] Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos descritos (ver, por ejemplo, Smith, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 7a edición, Wiley-Interscience, 2013).

[1030] Los compuestos descritos en este documento pueden purificarse mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, así como las resinas iónicas. Por ejemplo, los compuestos descritos pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice. Ver, por ejemplo, Introduction a Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley y Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

[1031] Los compuestos se caracterizaron utilizando métodos de instrumentación estándar. La identificación del compuesto se llevó a cabo mediante espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (^{1}H-NMR) y espectro de masas (MS). La ^{1}H-NMR se midió a 400 MHz, a menos que se especifique lo contrario. En algunos casos, el hidrógeno intercambiable no se pudo observar claramente según el compuesto y las condiciones de medición. La designación br. o amplio, utilizado en este documento, se refiere a una señal amplia. La cromatografía preparativa de HPLC se llevó a cabo mediante una columna de ODS disponible comercialmente en un modo de gradiente usando agua / metanol (que contiene ácido fórmico) como eluyentes, a menos que se especifique lo contrario.

[1032] Los ejemplos proporcionados en este documento describen la síntesis de compuestos descritos en este documento, así como los intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en este documento pueden combinarse.

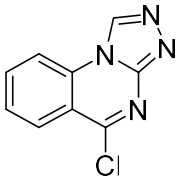
También debe entenderse que pueden combinarse lotes separados de un compuesto y luego llevarse a cabo en el siguiente paso sintético.

[1033] En la siguiente descripción de los ejemplos, se describen realizaciones específicas. Estas realizaciones se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la técnica poner en práctica ciertas realizaciones de la presente divulgación. Se pueden utilizar otras realizaciones y se pueden realizar cambios lógicos y de otro tipo sin apartarse del alcance de la divulgación. La siguiente descripción, por lo tanto, no pretende limitar el alcance de la presente divulgación.

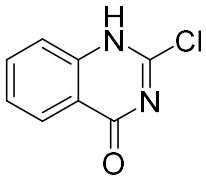
[1034] Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas siguientes y los ejemplos particulares que siguen.

A. Intermediarios

Intermediario 1. 5-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

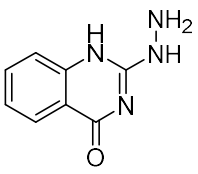


(Paso 1) Síntesis de 2-Cloroquinazolin-4(1*H*)-ona



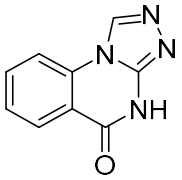
[1035] A una solución agitada de 2,4-dicloroquinazolina (5,0 g, 25,12 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución de NaOH 1 M (50 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético a pH ~ 6. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. CLEM (m / z) 181,08 [M + H]+.

(Paso 2) Síntesis de 2-Hidrazinilquinazolin-4(1*H*)-ona



[1036] A una solución agitada de 2-cloroquinazolin-4 (1H) -ona (4,0 g, 22,22 mmol) en EtOH (80 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (3,33 g, 66,66 mmol) a TA y la mezcla se calentó a 50 ° C. durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. CLEM (m / z) 177,13 [M + H]+.

(Paso 3) Síntesis de [1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (Intermediario 2)

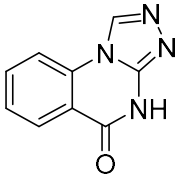


[1037] La mezcla de 2-hidrazinilquinazolin-4(1H)-ona (4,0 g, 22,22 mmol) y ácido fórmico (80 ml) se calentó a 100ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con etanol y n-hexano. Los sólidos resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna (columna de Si, hexano: AcOEt = 10: 0 - 4: 6) para dar el producto deseado. CLEM (m / z) 187,05 [M + H]+.

(Paso 4) Síntesis de 5-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

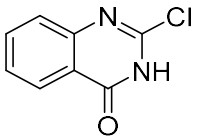
[1038] La mezcla de[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (1,0 g, 5,37 mmol) y oxicloruro de fósforo (20 ml) se calentó a 110ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se neutralizó con una solución sat. solución de bicarbonato de sodio a 0 ° C. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. CLEM (m / z) 204,93 [M + H] +.

<u>Intermediario 2. [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona</u>



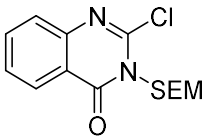
[1039] [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (Intermediario 2) puede sintetizarse alternativamente de acuerdo con la siguiente ruta.

(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-4(3H)-quinazolinona



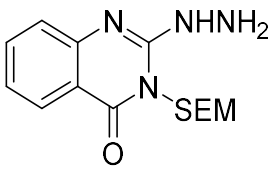
[1040] Una mezcla de 2,4-dicloroquinazolina (5 g, 25.1 mmol) en una solución 2 M de NaOH (60 ml, 60 mmol) y THF (60 ml) se agitó durante 1,5 h TA. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH 5 con AcOH. Los sólidos precipitados se recogieron y lavaron con agua, EtOH para dar el producto deseado. CLEM (m / z) 181,06 [M + H] +.

(Paso 2) Síntesis de 2-Cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



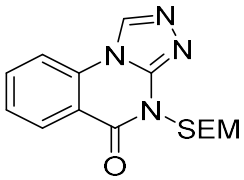
[1041] Una solución de 2-cloro-4(3H)-quinazolinona (3.9g, 21.60 mmol), SEM-Cl (4.21 ml, 23.76 mmol) y se agitó K_2CO_3 (3,58 g, 25,9 mmol) en DMF (50 ml) durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 y se concentró al vacío. El crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación.

(Paso 3) Síntesis de 2-Hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



[1042] Una solución de 2-Cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (170 mg, 0.547 mmol) en una mezcla de hidrato de hidrazina (0,5 ml, 15,93 mmol) y EtOH (2 ml) se agitó durante 1,5 h TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 307.18 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ona

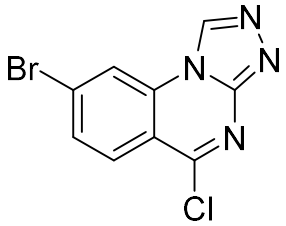


[1043] Una solución del 2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona resultante en trietoximetano (3 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, hexano: AcOEt = 100: 0 - 0: 100) para dar el producto deseado.

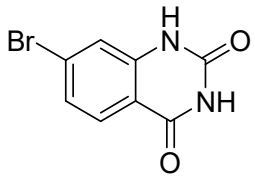
(Paso 5) Síntesis de [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ona

[1044] Una mezcla de 4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ona (187 mg, 0.591 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml, 0,591 mmol) se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se recogieron para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 187.11 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 2H), 7.96 – 7.85 (m, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.0 Hz, 1H).

Intermediario 3. 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

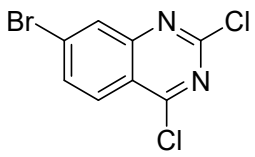


(Paso 1) Síntesis de 7-Bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



[1045] Una mezcla de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (20 g, 92,59 mmol) y urea (55,55 g, 925,92 mmol) se calentó a 150 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se agitó durante 30 min. Los sólidos resultantes se recogieron y se trituraron con ácido acético glacial y se lavaron con éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 241.06 [M+H]+.

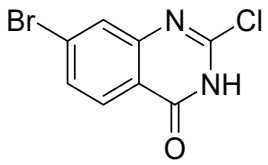
(Paso 2) Síntesis de 7-Bromo-2,4-dicloroquinazolina



[1046] A una solución agitada de 7-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (19 g, 79,17 mmol) en oxicloruro de fósforo (74 ml, 791,67 mmol) se le añadió N, N-diisopropiletilamina (19,6 ml, 118,75 mmol) a 0ºC y la mezcla se calentó a 110ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con

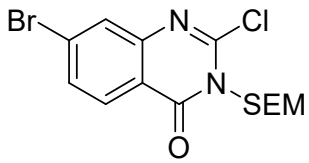
agua helada y se agitó durante 30 min. Los sólidos resultantes se recogieron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 277.08 [M+H]+.

(Paso 3) Síntesis de 7-Bromo-2-cloroquinazolin-4(3H)-ona



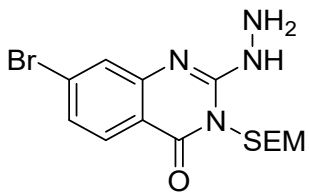
[1047] A una solución agitada de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (22,0 g, 79,71 mmol) en THF (200 ml) se le añadió NaOH 1 M (191 ml, 191,30 mmol) a 0 ° C y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético glacial a pH ~ 5. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 259.17 [M+H]+.

(Paso 4) Síntesis de 7-Bromo-2-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



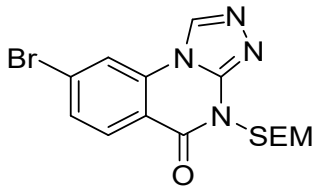
[1048] A una solución agitada de 7-bromo-2-cloroquinazolin-4(3H)-ona (14.5 g, 56.20 mmol) en DMF (150 mL) se añadieron carbonato de potasio (8,53 g, 61,82 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (10,96 mL g, 61,82 mmol) a 0 ° C, y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado.

(Paso 5) Síntesis de 7-Bromo-2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-quinazolin-4(3H)-ona



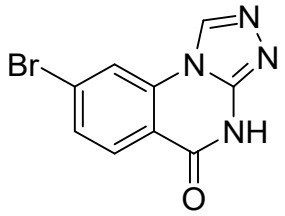
[1049] A una solución agitada de 7-bromo-2-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (15 g, 38.66 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió hidrazina (386 ml, 386,60 mmol, 1,0 M en THF) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 385.40 [M+H]+.

(Paso 6) Síntesis de 8-Bromo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona



[1050] Una mezcla de 7-bromo-2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (17 g, 44.27 mmol) y ortoformiato de trietilo (43,74 ml, 265,62 mmol) se calentó a 100ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 397.35 [M+H+2, masa isotópica]+.

(Paso 7) Síntesis de 8-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ona

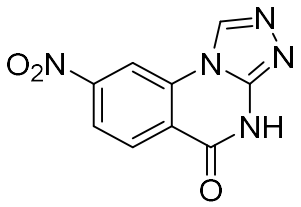


[1051] A una solución agitada de 8-bromo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (1.5 g, 5.1 mmol) en metanol (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 265.27 [M+H]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.88 (br. s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H).

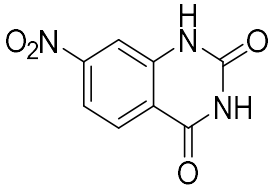
Síntesis de 8-Bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

[1052] Una mezcla de 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ona (2.0 g, 7.57 mmol) en oxicloruro de fósforo (15 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno y se evaporó dos veces para proporcionar el producto deseado: LCMS(m/z) 283.20 [M+H]+.

Intermediario 4. 8-Nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona

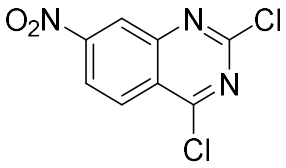


(Paso 1) Síntesis de 7-Nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



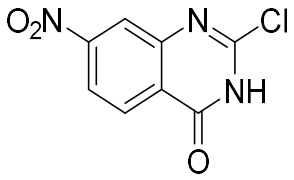
[1053] Una mezcla de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (10 g, 54,94 mmol) y urea (32,96 g, 549,45 mmol) se calentó a 150 ° C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se agitó durante 10 min. Los sólidos resultantes se recogieron y se trituraron con ácido acético glacial para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 208.14 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-Dicloro-7-nitroquinazolina



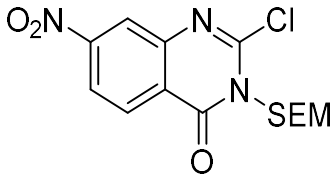
[1054] A una solución agitada de 7-nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (10.3 g, 49.76 mmol) en oxicloruro de fósforo (48 ml, 497,58 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (13 ml, 74,64 mmol) a 0ºC y la mezcla se calentó a 110ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con hielo triturado y se agitó durante 10 min. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 244.11 [M+H]+.

(Paso 3) Síntesis de 2-Cloro-7-nitroquinazolin-4(3H)-ona



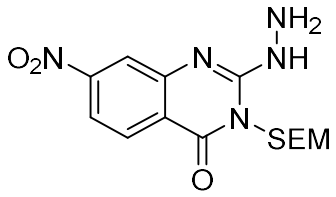
[1055] A una solución agitada de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (20 g, 82.3 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de NaOH 1 M (197 ml, 197,53 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético a pH ~ 5 a 0ºC. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 226.21 [M+H]+.

(Paso 4) Síntesis de 2-Cloro-7-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



[1056] A una solución agitada de 2-cloro-7-nitroquinazolin-4(3H)-ona (15.6 g, 69.33 mmol) en DMF (160 mL) se añadieron carbonato de potasio (10,54 g, 76,27 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (13,52 mL, 76,27 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 356.42 [M+H]+.

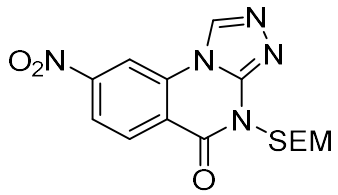
(Paso 5) Síntesis de 2-Hidrazinil-7-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-quinazolin-4(3*H*)-ona



[1057] A una solución agitada de 2-cloro-7-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona 5 (en bruto, 10 g, 28,17 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió hidrazina (281 ml, 281,69 mmol, 1,0 M en THF) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La capa orgánica se secó

sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 352.53 [M+H]+.

(Paso 6) Síntesis de 8-Nitro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4*H*)-ona

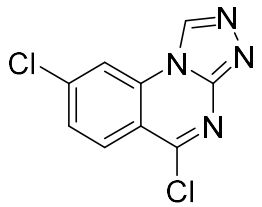


[1058] La mezcla de 2-hidrazinil-7-nitro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (en bruto, 12.0 g, 34.19 mmol) y ortoformiato de trietilo (34,15 ml, 205,13 mmol, 6,0 eq.) se calentó a 100ºC durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 362.40 [M+H]+.

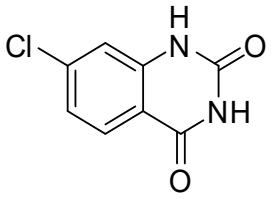
(Paso 7) Síntesis de 8-Nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona

[1059] A una solución agitada de 8-nitro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4*H*)-ona (6.3 g, 24.14 mmol) en MeOH (60 ml) se añadió trietilamina (6,09 ml, 43,45 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 16 ha la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó sucesivamente con éter dietílico, n-pentano y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado: LCMS(m/z) 231.9 [M+H]+; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.10 (brs, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.31 (dd, *J* = 2.0, 9.0 Hz, 1H).

<u>Intermediario 5. 5,8-Dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina</u>

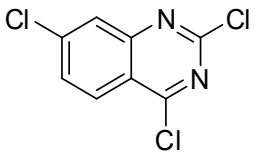


(Paso 1) síntesis de 7-Cloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



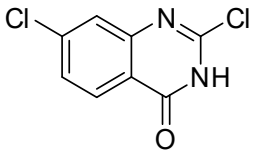
[1060] Una mezcla de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (10 g, 58,48 mmol) y urea (35,09 g, 584,79 mmol) se agitó a 150 ° C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada a 100ºC. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el producto deseado: LCMS(m/z) 197.13 [M+H]+.

(Paso 2) síntesis de 2,4,7-Tricloroquinazolina



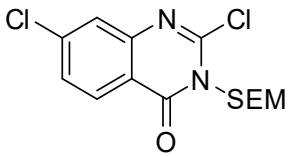
[1061] A una solución de 7-cloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (9.1 g, 46.43 mmol) en oxicloruro de fósforo (43,39 ml, 464,28 mmol) se añadió N, N-diisopropiletilamina (12,14 ml, 69,64 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó a 110ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el producto deseado.

(Paso 3) síntesis de 2,7-Dicloroquinazolin-4(3*H*)-ona



[1062] A una solución de 2,4,7-tricloroquinazolina (10 g, 43.10 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de NaOH 1 M (103,45 ml, 103,45 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético a pH ~ 5 a 0ºC. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua, éter de petróleo y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 215.09 [M+H]+.

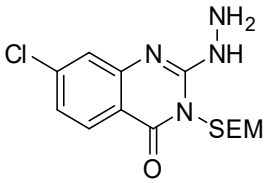
(Paso 4) síntesis de 2,7-Dicloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona



[1063] A una solución de 2,7-dicloroquinazolin-4(3*H*)-ona (8.6 g, 40 mmol) en DMF (90 ml) se añadieron carbonato potásico (6,07 g, 44 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (7,80

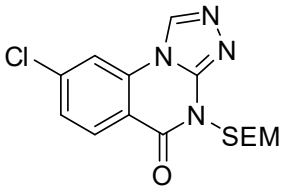
ml, 44 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua helada, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 345.33 [M+H]+.

(Paso 5) síntesis de 7-Cloro-2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-quinazolin-4(3H)-ona



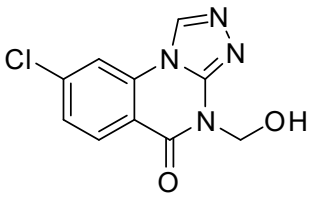
[1064] A una solución de 2,7-dicloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona (5 g, 14.53 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió hidrazina (145 ml, 145,35 mmol, 1,0 M en THF) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 341.37 [M+H]+.

(Paso 6) síntesis de 8-Cloro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona



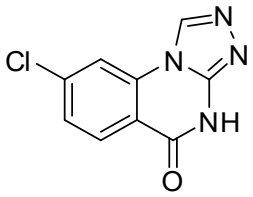
[1065] Una mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (4.9 g, 14.41 mmol) y se agitó ortoformiato de trietilo (14,39 ml, 86,47 mmol) a 100ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico y se evaporó para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 351.42 [M+H]+.

(Paso 7) síntesis de 8-Cloro-4-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona



[1066] A una solución de 8-cloro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona 7 (2.18 g, 6.23 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5,72 ml, 74,74 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se evaporó. Los sólidos resultantes se lavaron con éter dietílico para dar el producto deseado.

(Paso 8) síntesis de 8-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona



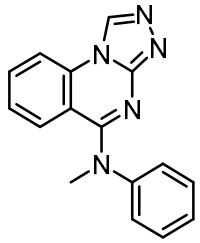
[1067] A una solución de 8-cloro-4-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (1.8 g, 7.2 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió trietilamina (2,02 ml, 14,4 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en éter dietílico y se evaporó. Los sólidos resultantes se lavaron con éter dietílico para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 221.21 [M+H]+.

(Paso 9) síntesis de 5,8-Dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina

[1068] Una solución de 8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (1.2 g, 5.45 mmol) en oxicloruro de fósforo (15 ml) se agitó a 100ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno y se evaporó para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 239.17 [M+H]+.

B. Ejemplos

Ejemplo 1. N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

[1069] Se añadieron N-metilanilina (59,2 mg, 0,553 mmol) e hidróxido de sodio (20 mg, 0,500 mmol) a una solución en DMF (5 ml) de 2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0,502 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución

de reacción y se separó una capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1: 0 a 4: 1) para dar 2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina: ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.11 (ddd, J = 8.4, 4.8, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 3.56); LCMS(m/z) 270.13 $[M+H]^+$.

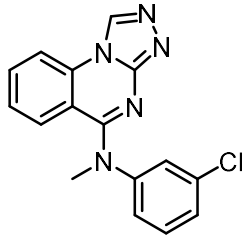
(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazil-N-metil-7-fenilquinazolin-4-amina

[1070] Una solución de etanol (3 ml) de 2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina(135 mmol, 0.500 mmol) e hidrazina monohidrato (75 mg, 1,50 mmol) se agitó a 50ºC durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-hidrazil-N-metil-7-fenilquinazolin-4-amina: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 266.13 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1071] Una mezcla de 2-hidrazil-N-metil-7-fenilquinazolin-4-amina(78 mg, 0.294 mmol) y ortoformiato de trietilo (1 ml) se agitó a 50ºC durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 1: 0 a 10: 1) para dar el compuesto del título: ^{1}H-NMR 400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 7H), 3.32 (s, 3H).; LCMS(m/z) 276.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2. N-(3-clorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-hidrazil-quinazolin-4(3H)-ona

[1072] Una solución de etanol (2 ml) de 2-cloroquinazolin-4(3H)-ona(50 mg, 0.277 mmol) y se calentó hidrazina monohidrato (41,6 mg, 0,831 mmol) a 50ºC y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua y se

separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y se obtuvo 2-hidrazil-quinazolin-4 (3H) -ona: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 8.08 - 6.85 (m, 4H); LCMS(m/z) 177.11 $[M+H]^+$.

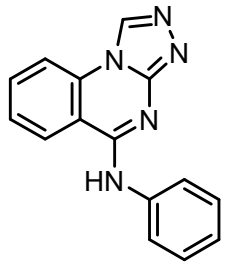
(Paso 2) Síntesis de [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona

[1073] Una mezcla de 2-hidrazil-quinazolin-4(3H)-ona(1.26 g, 7.15 mmol) y ortoformiato de trietilo (10 ml) se calentó a 80ºC y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo: metanol = 1: 0 a 20: 1) para dar [1,2,4]-triazolo-[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 12.80 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 7.4, 1.0 Hz, 1H); LCMS(m/z) 187.16 $[M+H]^+$.

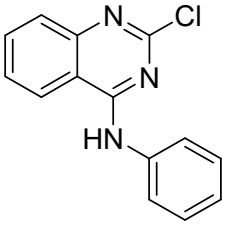
(Paso 3) Síntesis de N-(3-clorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1074] Se añadió LDA (0,147 ml, 0,293 mmol) a 0 ° C a una solución en THF (2 ml) de [1,2,4] -triazolo-[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (30 mg, 0,147 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución en THF (31 ml) de 3-cloro-N-metilalinina (31,1 mg, 0,22 mmol) a esta solución y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron acetato de etilo y agua a la solución de reacción y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó con una cromatografía HPLC preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 9.66 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.5, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 5H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.13 $[M+H]^+$.

<u>Ejemplo 3. N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-fenilquinazolin-4-amina

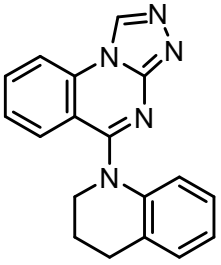


[1075] A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0.502 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadieron anilina (46,8 mg, 0,502 mmol) e hidróxido de sodio (20,1 mg, 0,502 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se concentró al vacío. El producto crudo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 256.09 $[M+H]^+$.

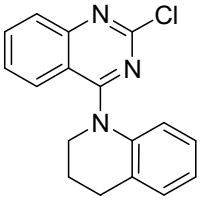
(Paso 2) Síntesis de N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1076] Una mezcla de 2-cloro-N-fenilquinazolin-4-amina resultante (70 mg, 0,274 mmol) y formohidrazida (32,9 mg, 0,548 mmol) en tolueno (1,37 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH / AcOEt y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se evaporó para eliminar el disolvente residual. El residuo se suspendió con MeOH y los sólidos resultantes se recogieron y lavaron para dar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 1H); LCMS(m/z) 262.2 $[M+H]^+$.

<u>Ejemplo 4. 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina</u>



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinazolina



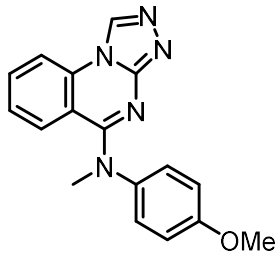
[1077] A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (150 mg, 0.615 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadieron 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (66,9 mg, 0,502 mmol) e hidruro sódico (22,1 mg, 0,553 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se

lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 296.08 $[M+H]^+$.

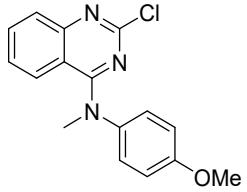
(Paso 2) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

[1078] Una mezcla de la resultante 2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinazolina (50 mg, 0,172 mmol) y formohidrazida (20,3 mg, 0,338 mmol) en tolueno (0,84 ml) se calentó a reflujo. durante 2,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH / AcOEt y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.40 – 8.29 (m, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.88 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 – 1.96 (m, 2H). LCMS(m/z) 302.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5. N-(4-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-N-metilquinazolin-4-amina



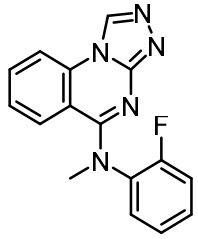
[1079] A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0.502 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadieron 4-metoxi-N-metilanilina (68,9 mg, 0,502 mmol) e hidróxido de sodio (20,1 mg, 0,502 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 300.08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(4-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

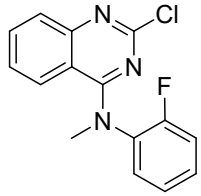
[1080] Una mezcla del 2-cloro-N-(4-metoxifenil)-N-metilquinazolin-4-amina resultante (71 mg, 0,237 mmol) y formohidrazida (21,3 mg, 0,355 mmol) en tolueno (1,18 ml) se agitó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/AcOEt y se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.85 – 6.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (d, J = 2.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 306.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6. N-(2-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(2-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina

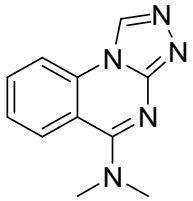


[1081] A una suspensión de 2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0,502 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió 2-fluoro-N-metilanilina (62,9 mg, 0,502 mmol) e hidróxido de sodio (20,1 mg, 0,502 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na2SO4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, hexano: AcOEt = 10: 0 - 6: 4) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 288.13 [M+H]+.

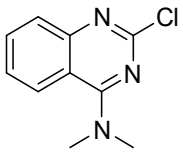
(Paso 2) Síntesis de N-(2-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1082] Una mezcla de 2-cloro-N-(2-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina (47 mg, 0.163 mmol) y formohidrazida (19,62 mg, 0,327 mmol) en tolueno (0,82 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH / AcOEt y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se evaporó. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 6H), 3.63 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.2 [M+H]+.

Ejemplo 7. N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina

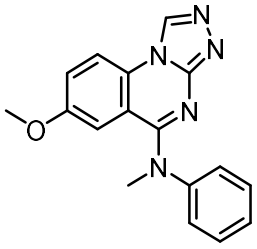


[1083] A una suspensión de 2,4-dicloroquinazolina (80 mg, 0,402 mmol) en DMF (2,01 ml) se le añadió dimetilamina (18,12 mg, 0,402 mmol) e hidróxido de sodio (16,08 mg, 0,402 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 horas. min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 208.10 $[M+H]^+$.

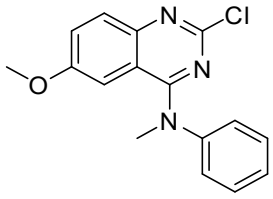
(Paso 2) Síntesis de N,N-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1084] Una mezcla de 2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (83 mg, 0.4 mmol) y formohidrazida (48 mg, 0,8 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH / AcOEt y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se evaporó. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H). LCMS(m/z) 214.1 [M+H]+.

Ejemplo 8. 7-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-6-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

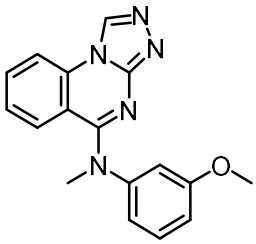


[1085] A una suspensión de 2,4-dicloro-6-metoxiquinazolina (100 mg, 0,437 mmol) en 2-propanol (2,1 ml) se le añadió N-metilanilina (46,8 mg, 0,437 mmol) y NaOH (15,62 mg, 0,428 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 días a TA. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 2-propanol para dar el producto deseado. El producto se utilizó para el siguiente paso sin más purificación: LCMS(m/z) 309.09 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 7-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

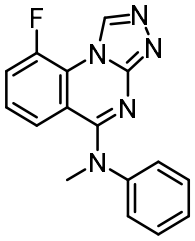
[1086] Una mezcla de 2-cloro-6-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (70 mg, 0.234 mmol) y formohidrazida (28,0 mg, 0,467 mmol) en tolueno (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH / AcOEt y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se evaporó y el residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d4) δ 9.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.2 [M+H]+.

Ejemplo 9. N-(3-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

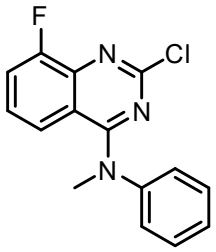


[1087] A una mezcla de [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (50 mg, 0.269 mmol) y DBU (0,061 ml, 0,403 mmol) se añadió en NMP (1 ml) BOP (143 mg, 0,322 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 10 min a TA. Luego, se añadió 3-metoxi-N-metilanilina (47,9 mg, 0,349 mmol) a la mezcla a TA, y se continuó agitando durante 3 h a TA y luego durante la noche a 55ºC. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-LCMS (condición ácida) para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, hexano: AcOEt = 100: 0 - 0: 100, luego MeOH) para producir el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 6.93 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+.

Ejemplo 10. 9-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

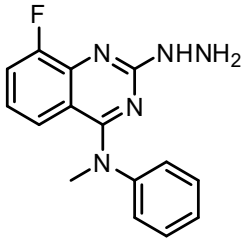


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-8-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1088] A una suspensión de 2,4-dicloro-8-fluoroquinazolina (120 mg, 0,553 mmol) en 2-propanol (2,7 mL) se le añadió N-metilanilina (59,3 mg, 0,553 mmol) e hidróxido de sodio (23 mg, 0,55 mmol). y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 2-propanol para dar el producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 288.08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 8-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

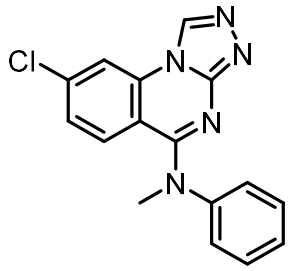


[1089] Una mezcla de 2-cloro-8-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (63 mg, 0.219 mmol) y se agitó hidrato de hidrazina (54,8 mg, 1,095 mmol) en EtOH (1,1 ml) durante 4 ha 55ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 284.18 $[M+H]^+$.

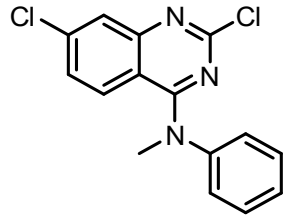
(Paso 3) Síntesis de 9-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1090] Una mezcla de 8-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (61 mg, bruto) y trietoximetano (17,26 mg, 0,116 mmol) se agitaron a 70ºC durante 3 h. Se añadió una pequeña cantidad de AcOH a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 95: 5) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.25 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 1.9 Hz, 3H). LCMS(m/z) 294.1 [M+H]+.

Ejemplo 11. 8-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

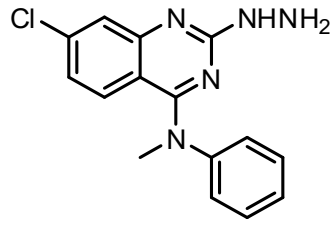


(Paso 1) Síntesis de 2,7-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1091] A una suspensión de 2,4,7-tricloroquinazolina (513 mg, 2,197 mmol) en DMF (1,1 mL) se le añadió N-metilanilina (235 mg, 2,197 mmol) e hidróxido de sodio (111 mg, 2,78 mmol) y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 305.1 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 7-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



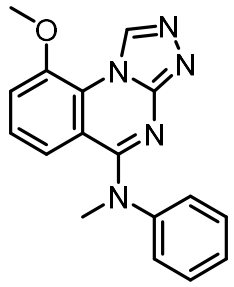
[1092] A una solución de 2,7-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (572 mg, 2.2 mmol) en EtOH (11 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,11 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 ha 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 300.13 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 8-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

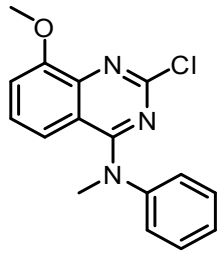
[1093] Una mezcla de 7-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (659 mg, 2.2 mmol) y se agitó trietoximetano (324 mg, 2,2 mmol) durante 1 ha 100ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4)

δ 9.45 – 9.40 (m, 1H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 5H), 3.65 (s, 3H). LCMS(m/z) 310.0 [M+H]+.

Ejemplo 12. 9-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

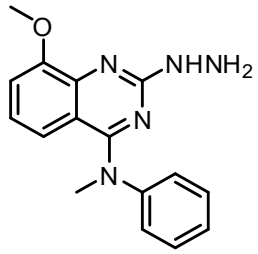


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-8-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1094] A una suspensión de 2,4-dicloro-8-metoxiquinazolina (100 mg, 0,437 mmol) en DMF (2,2 ml) se le añadió N-metilanilina (46,8 mg, 0,437 mmol) e hidróxido de sodio (17,46 mg, 0,437 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 300.18 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-8-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

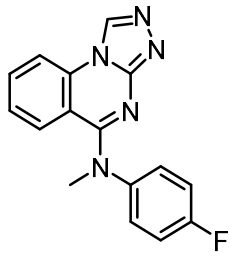


[1095] A una solución de 2-cloro-8-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (131 mg, bruto) en EtOH (2,2 ml) se añadió hidrato de hidrazina (43,8 mg, 0,874 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 ha 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 296.18 $[M+H]^+$.

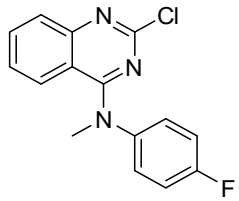
(Paso 3) Síntesis de 9-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1096] Una mezcla de 2-hidrazinil-8-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (119 mg, bruto) y trietoximetano (259 mg, 1,748 mmol) y una gota de ácido acético (12,04 mg, 0,201 mmol) se agitaron a 90ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de Si, gradiente de $CHCl_3$: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.51 (s, 1H), 7.44 – 7.16 (m, 6H), 7.08 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+.

Ejemplo 13. N-(4-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

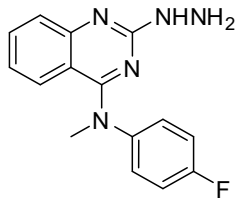


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina



[1097] A una suspensión de 2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0,502 mmol) en DMF (0,25 ml) se le añadió N-metil-4-fluoroanilina (62,9 mg, 0,502 mmol) e hidróxido de sodio (20,1 mg, 0,502 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 288.03 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(4-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina

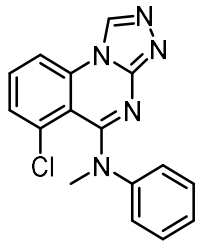


[1098] A una solución de 2-cloro-N-(4-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina (68 mg, bruto) en EtOH (1,2 ml) se añadió hidrazina hidratada (23,66 mg, 0,473 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 ha 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$.

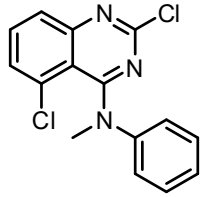
(Paso 3) Síntesis de N-(4-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1099] Una mezcla de N-(4-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina (51 mg, bruto) y trietoximetano (175 mg, 1,182 mmol) y ácido acético (12,04 mg, 0,201 mmol) a 90 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 3.63 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.1 [M+H]+.

Ejemplo 14. 6-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

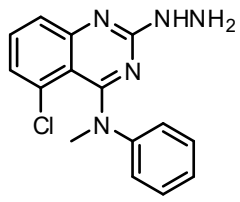


(Paso 1) Síntesis de 2,5-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1100] A una suspensión de 2,4,5-tricloroquinazolina (100 mg, 0,428 mmol) en 2-propanol (2,1 ml) se le añadió N-metilanilina (45,9 mg, 0,428 mmol) y conc. HCl (37%, 15,62 mg, 0,428 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Los precipitados se recogieron y lavaron con 2-propanol para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 304.08 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 5-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

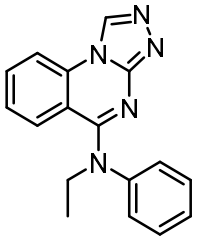


[1101] A una solución de 2,5-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (61 mg, 0.201 mmol) en EtOH (1 ml) se añadió hidrato de hidrazina (20,08 mg, 0,401 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 ha 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 300.08 [M+H]+.

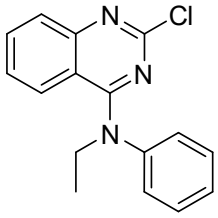
(Paso 3) Síntesis de 6-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1102] Una mezcla de 5-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (54 mg, bruto) y trietoximetano (29,7 mg, 0,201 mmol) y una gota de ácido acético (12,04 mg, 0,201 mmol) se calentó a 90ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 3.68 (s, 3H). LCMS(m/z) 310.1 [M+H]+.

<u>Ejemplo 15. N-etil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>

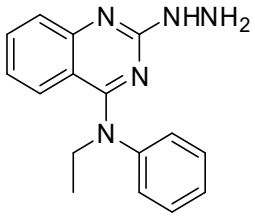


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-etil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1103] A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (200 mg, 1.005 mmol) en DMF (5 mL) se añadieron N-metilanilina (121 mg, 1,005 mmol) e hidróxido de sodio (40,2 mg, 1,005 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-N-etil-N-fenilquinazolin-4-amina

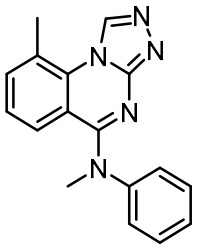


[1104] A una solución de 2-cloro-N-etil-N-fenilquinazolin-4-amina (210 mg, bruto) en EtOH (3,7 ml) se añadió hidrato de hidrazina (37 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 280.18 $[M+H]^+$.

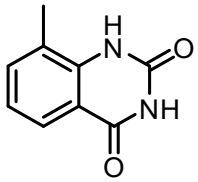
(Paso 3) Síntesis de N-etil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1105] Una mezcla de 2-hidrazinil-N-etil-N-fenilquinazolin-4-amina (185 mg, bruto) y trietoximetano (110 mg, 0,740 mmol) y ácido acético (12,04 mg, 0,201 mmol) a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.04 (m, 3H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+.

<u>Ejemplo 16. N,9-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>



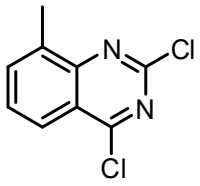
(Paso 1) Síntesis de 8-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



[1106] A una suspensión de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (500 mg, 3,31 mmol) en agua (5 ml) se le añadió ácido acético (0,5 ml) y la suspensión se calentó a 35ºC. Se añadió gota a gota una solución recién preparada de cianato de potasio (268 mg, 3,31 mmol) en agua (0,5 ml) a la suspensión durante un período de 1 h. La mezcla se agitó durante 1 h a 40ºC. Se añadió en porciones NaOH (8 g) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura interna por debajo de

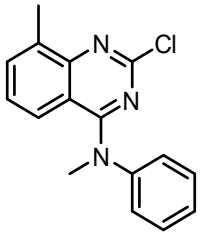
50ºC y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 177.11 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-dicloro-8-metilquinazolina



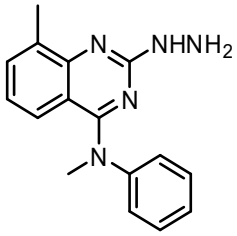
[1107] Una mezcla de 8-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (120 mg, 0.68 mmol) y se agitó tricloruro de fosforilo (1521 mg, 9,92 mmol) durante 3 h a 100ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 213.10 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-N,8-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1108] A una suspensión de 2,4-dicloro-8-metilquinazolina (100 mg, 0,469 mmol) en DMF (2,35 ml) se le añadió N-metilanilina (50,3 mg, 0,469 mmol) e hidróxido de sodio (18,77 mg, 0,469 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 284.8 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 2-hidrazinil-N,8-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina

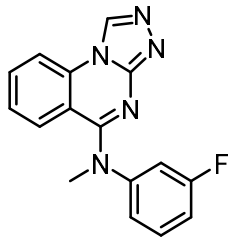


[1109] A una solución de 2-cloro-N, 8-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (69 mg, 0,243 mmol) en EtOH (1,2 ml) se le añadió hidrazina hidratada (24,35 mg, 0,486 mmol) y la mezcla se se agitó durante 2 h a 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 280.18 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de N,9-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

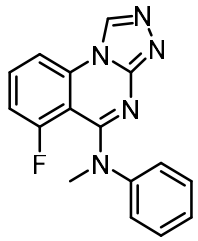
[1110] Una mezcla de 2-hidrazinil-N,8-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (54 mg, 0.192 mmol) y se agitó trietoximetano (108 mg, 0,729 mmol) a 90ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.41 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (q, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.1 [M+H]+.

Ejemplo 17. N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

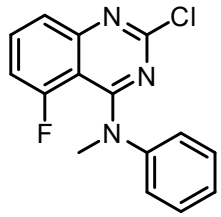


[1111] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (70 mg, 0.376 mmol), BOP (183 mg, 0.414 mmol) y DBU (0,068 ml, 0,451 mmol) se añadió en NMP (2 ml) 3-fluoro-N-metilanilina (51,8 mg, 0,414 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 4,5 ha 55ºC. La mezcla de reacción se purificó mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 4H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 3.56 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.1 [M+H]+.

Ejemplo 18. 6-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

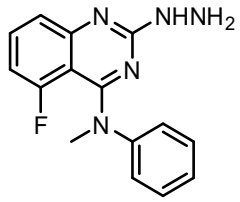


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1112] A una suspensión de 2,4-dicloro-5-fluoroquinazolina (100 mg, 0,461 mmol) en 2-propanol (2,3 ml) se le añadió N-metilanilina (49,4 mg, 0,461 mmol) y una gota de conc. HCl (37%) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 2-propanol para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 288.08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 5-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

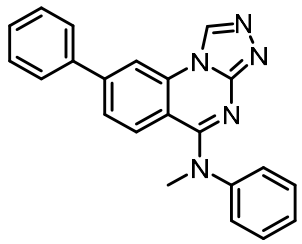


[1113] A una solución de 2-cloro-5-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (43 mg, 0.149 mmol) en etanol (0,75 ml) se añadió hidrato de hidrazina (11,22 mg, 0,224 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 ha 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 6-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1114] Una mezcla de 5-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (39 mg, bruto) y trietoximetano (111 mg, 0,747 mmol) y ácido acético (12,04 mg, 0,201 mmol) durante 2 ha 90 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.06 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 11.6, 8.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 295.1 [M+H]+.

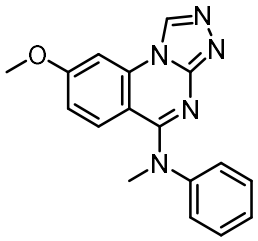
Ejemplo 19. N-metil-N,8-difenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



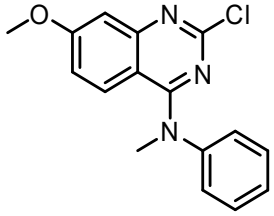
[1115] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (50 mg, 0,161 mmol), ácido fenilborónico (49,2 mg, 0,404 mmol), fluoruro de cesio (73,6 mg, 0,484 mmol) y bis [di-terc-butil (4-dimetilaminofenil) fosfina] paladio (0) (11 mg, 0,016 mmol) en dioxano (0,8 ml) se trató en un reactor de microondas durante 2 h a 100 °C,

luego a 120 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0-9: 1 para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 5H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H). LCMS(m/z) 352.1 [M+H]+.

Ejemplo 20. 8-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

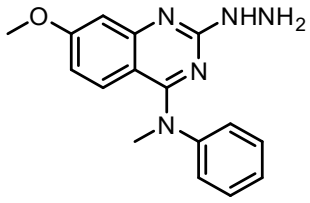


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-7-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1116] A una solución de 2,4-dicloro-7-metoxiquinazolina (100 mg, 0.44 mmol) en DMF (7 ml) se añadieron N-metilanilina (46,7 mg, 0,44 mmol) e hidróxido de sodio (18,4 mmol, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA y durante 2 h a 60ºC. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na2SO4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 300.08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-7-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

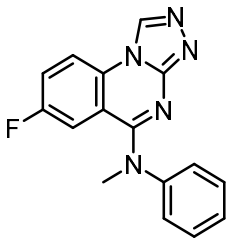


[1117] A una solución de 2-cloro-7-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (92 mg, 0.340 mmol) en EtOH (1,7 ml) se añadió hidrato de hidrazina (17,01 mg, 0,340 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 296.18 $[M+H]^+$.

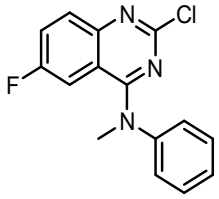
(Paso 3) Síntesis de 8-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1118] Una mezcla de 2-hidrazinil-7-metoxi-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (67 mg, bruto) y trietoximetano (201 mg, 1.359 mmol) y ácido acético (12.04 mg, 0.201 mmol) durante 2 h a 90 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H). LCMS(m/z) 306.1 [M+H]+.

Ejemplo 21. 7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

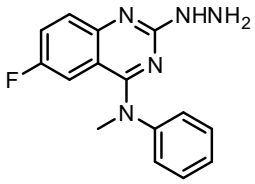


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-6-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1119] A una solución de N-metilanilina (148 mg, 1.382 mmol) y NaH (60,8 mg, 1,521 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (300 mg, 1,382 mmol) a TA, y la mezcla se agitó durante 3,5 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS(m/z) 288.08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 6-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



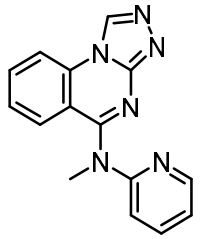
[1120] A una solución de 2-cloro-6-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (398 mg, bruto) en EtOH (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1 ml, 20,61 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante la noche a 50ºC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró para dar el

producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 284.13 $[M+H]^+$.

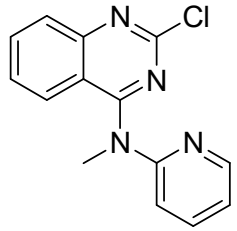
(Paso 3) Síntesis de 7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1121] Una mezcla de 6-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (42 mg, crudo) y trietoximetano (3 mL) se agitó durante 2 h a 100ºC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró para proporcionar el producto crudo. El compuesto bruto se purificó mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 9.2, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H). LCMS(m/z) 294.2 [M+H]+.

Ejemplo 22. N-metil-N-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(piridin-2-il)quinazolin-4-amina



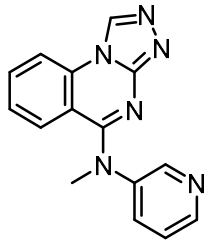
[1122] A una solución agitada de 2,4-dicloroquinazolina (0.5 g, 2.51 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,150 g, 3,77 mmol) a 0 ° C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA, seguido de la adición de N-metilpiridin-2-amina (0,407 g, 3,77 mmol) a 0 ° C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, AcOEt: éter de petróleo = 3: 7 - 1: 1) para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de *N*-metil-*N*-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

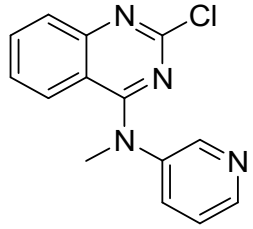
[1123] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(piridin-2-il)quinazolin-4-amina (0.1 g, 0.37 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió formohidrazida (0,044 g, 0,74 mmol) a TA y la mezcla

se calentó a 110ºC durante 48 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 5.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 3H), 7.12 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 277.2 [M+H]+.

Ejemplo 23. N-metil-N-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina



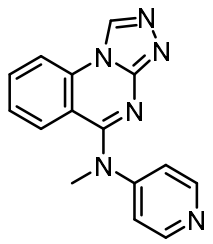
[1124] A una solución agitada de 2,4-dicloroquinazolina (0.5 g, 2.51 mmol) en DMF (10 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,150 g, 3,77 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de N-metilpiridin-3-amina (0,407 g , 3,77 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, AcOEt: éter de petróleo = 3: 7 - 1: 1) para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de *N*-metil-*N*-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

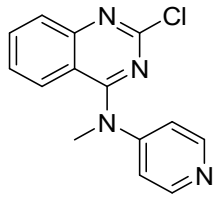
[1125] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(piridin-3-il)quinazolin-4-amina (0.120 g, 0.44 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió formohidrazida (0,053 g, 0,88 mmol) a TA y la mezcla se calentó a 120ºC durante 48 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.66

(s, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.2, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 277.2 [M+H]+.

Ejemplo 24. N-metil-N-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)quinazolin-4-amina

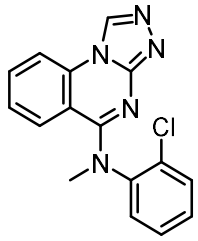


[1126] A una solución agitada de 2,4-dicloroquinazolina (0.5 g, 2.51 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron hidróxido de sodio (0,1 g, 2,51 mmol) y N-metilpiridin-4-amina (0,271 g, 2,51 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de *N*-metil-*N*-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

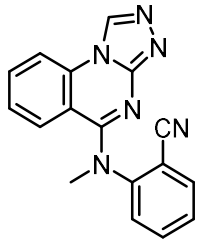
[1127] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)quinazolin-4-amina (0.250 g, 0.92 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió formohidrazida (0,111 g, 1,85 mmol) a TA y la mezcla se calentó a 120ºC durante 48 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.57 – 8.29 (m, 3H), 7.92 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.19 – 6.98 (m, 2H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 277.2 [M+H]+.

Ejemplo 25. N-(2-clorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



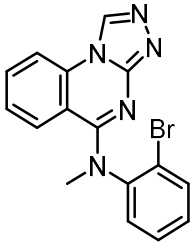
[1128] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0.269 mmol), se añadió hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio (BrOP) (125 mg, 0,322 mmol) y DBU (49,1 mg, 0,322 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 2-cloro-N-metilanilina (41,8 mg, 0,295 mmol) a temperatura ambiente. . La mezcla se agitó durante la noche a 80 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 100: 0 - 95: 5) para proporcionar un producto bruto. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.2 [M+H]+.

Ejemplo 26. N-(2-cianofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



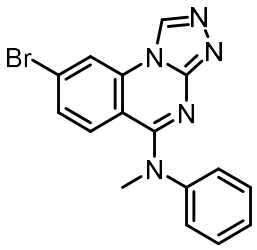
[1129] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (80 mg, 0.430 mmol), BrOP (200 mg, 0.516 mmol) y DBU (79 mg, 0,516 mmol) se añadió en acetonitrilo (2 ml) a 2-ciano-N-metilanilina (56,8 mg, 0,430 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recogidas se concentraron al vacío. Luego, el residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.4, 5.2, 3.4 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 301.2 [M+H]+.

Ejemplo 27. N-(2-bromofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

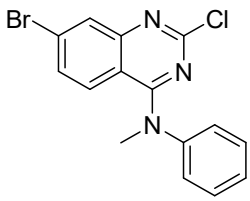


[1130] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0.269 mmol), BrOP (125 mg, 0.322 mmol) y DBU (49,1 mg, 0,322 mmol) se añadió en acetonitrilo (1 ml) a 2-bromo-N-metilanilina (50 mg, 0,269 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recogidas se concentraron al vacío. Luego, el residuo se purificó mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 3H), 3.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 355.6 [M+H]+.

Ejemplo 28. 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

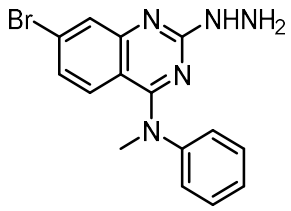


(Paso 1) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1131] A una solución de N-metilanilina (0.327 mL, 3.02 mmol) y NaH (121 mg, 3.02 mmol) en DMF (30 ml) se añadió 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (800 mg, 2,88 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS(m/z) 347.98 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 7-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

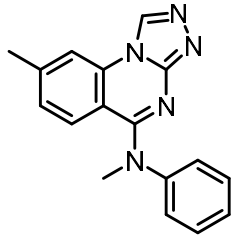


[1132] El 7-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina e hidrato de hidrazina resultante (2 ml) en EtOH (5 ml) se agitó durante 1 h a 50ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc. La solución se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na2SO4 y se concentró al vacío. El crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 344.08 $[M+H]^+$.

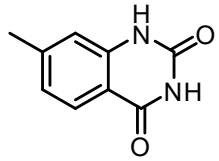
(Paso 3) Síntesis de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1133] El 7-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina y el trietoximetano (5 ml) en EtOH (20 ml) resultantes se agitaron durante la noche a 100ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100: 0 - 95: 5) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 6.95 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 2.2 Hz, 3H); LCMS(m/z) 355.0 [M+H]+.

Ejemplo 29. N,8-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



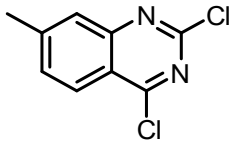
(Paso 1) Síntesis de 7-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



[1134] A una suspensión de ácido 2-amino-4-metilbenzoico (500 mg, 3,31 mmol) en agua (5 ml) se le añadió ácido acético (0,5 ml) y la suspensión se calentó a 35ºC. Se añadió gota a gota una solución recién preparada de cianato de potasio (268 mg, 3,31 mmol) en agua (0,5 ml) a la suspensión durante un período de 1 h. La mezcla se agitó durante 1 h a 40ºC. Se añadió en porciones NaOH (8 g) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura interna por debajo de

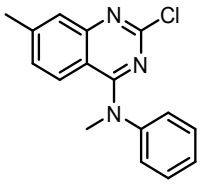
50ºC y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h. El precipitado se recogió mediante filtración para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 177.11 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina



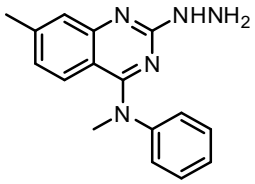
[1135] Una mezcla de 7-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (100 mg, 0.568 mmol) y tricloruro de fosforilo (435 mg, 2,84 mmol) se calentó a 100ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 213.05 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-N,7-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1136] A una solución de 2,4-dicloro-7-metilquinazolina (100 mg, 0.47 mmol) en DMF (2,3 ml) se añadieron N-metilanilina (55,3 mg, 0,516 mmol) e hidróxido de sodio (18,77 mg, 0,469 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 284.8 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 2-hidrazinil-N,7-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina



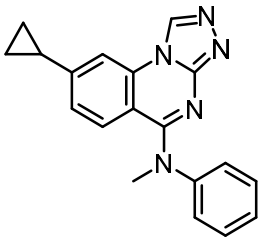
[1137] A una solución de 2-cloro-N,7-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (71 mg, 0.25 mmol) en EtOH (1,25 ml) se añadió hidrato de hidrazina (25,05 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a 50ºC. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 280.18 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de N,8-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1138] Una mezcla de 2-hidrazinil-N,7-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (68 mg, crudo) y trietoximetano (111 mg, 0,751 mmol) y una gota de ácido acético (12,04 mg, 0,201 mmol) se calentó a 90ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante

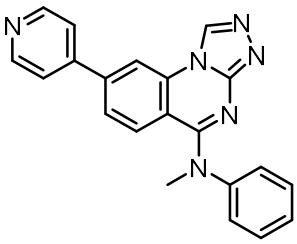
prep-HPLC para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.39 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+.

Ejemplo 30. 8-ciclopropil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



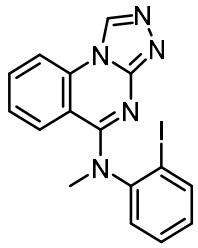
[1139] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0.056 mmol), K_3PO_4 (30.0 mg, 0.141 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.54 mg, 0.011 mmol), triciclohexilfosfina (1,583 mg, 5,65 μmol) y ácido ciclopropilborónico (12,13 mg, 0,141 mmol) en dioxano / agua (0,28 ml) se trató en un reactor de microondas a 120 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.20 – 1.06 (m, 2H), 0.87 (dt, J = 7.0, 4.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 316.0 [M+H]+.

Ejemplo 31. N-metil-N-fenil-8-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



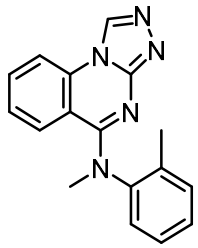
[1140] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0.056 mmol), K_3PO_4 (30.0 mg, 0.141 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.54 mg, 0.011 mmol), triciclohexilfosfina (1.583 mg, 5.65 μmol) y ácido piridin-4-ilborónico (17.35 mg, 0.141 mmol) en dioxano / agua (0.28 mL) se trató en un reactor de microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.71 – 8.61 (m, 4H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 353.2 [M+H]+.

Ejemplo 32. N-(2-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



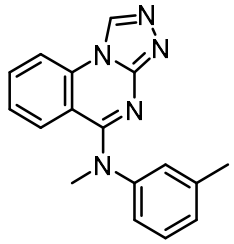
[1141] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (32 mg, 0.172 mmol), BrOP (73.3 mg, 0.189 mmol) y DBU (28,7 mg, 0,189 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió a 2-yodo-N-metilanilina (40 mg, 0,172 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante la noche a 80 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 100: 0 - 95: 5) para proporcionar el producto bruto. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 3H), 3.56 (s, 3H); LCMS(m/z) 402.1 [M+H]+.

Ejemplo 33. N-metil-N-(o-tolil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



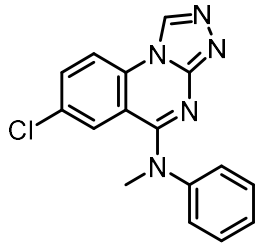
[1142] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0.269 mmol), BrOP (115 mg, 0.295 mmol) y DBU (45 mg, 0,295 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió a N, 2-dimetilanilina (32,5 mg, 0,269 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante la noche a 80 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 100: 0 - 95: 5) para dar el producto bruto. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.40 (s, 1H), 8.17 (dt, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+.

Ejemplo 34. N-metil-N-(m-tolil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

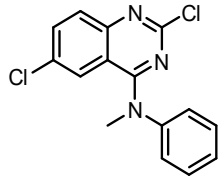


[1143] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0.269 mmol), BrOP (115 mg, 0.295 mmol) y DBU (45,0 mg, 0,295 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió a N, 3-dimetilanilina (32,5 mg, 0,269 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante la noche a 50 ° C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 100: 0 - 95: 5) para dar el producto bruto. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.21 – 8.07 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.33 (d, J = 0.8 Hz, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+.

Ejemplo 35. 7-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

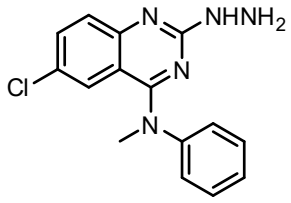


(Paso 1) Síntesis de 2,6-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1144] A una solución de N-metilanilina (138 mg, 1.285 mmol) y NaH (56,5 mg, 1,413 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2,4,6-tricloroquinazolina (300 mg, 1,285 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS(m/z) 304.03 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 6-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

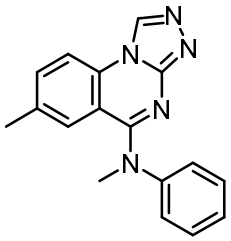


[1145] A una solución de 2,6-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (117 mg, bruto) en EtOH (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (2 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 2 h a 50ºC. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 300.08 [M+H]+.

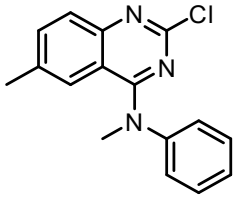
(Paso 3) Síntesis de 7-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1146] Una solución de 6-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina en bruto en trietoximetano (5 ml) se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, hexano: AcOEt = 100: 0 - 0: 100, luego MeOH) para dar el producto bruto. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 5H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H). LCMS(m/z) 310.1 [M+H]+.

<u>Ejemplo 36. N,7-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>

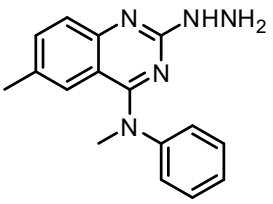


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N,6-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1147] A una solución de N-metilanilina (151 mg, 1.408 mmol) y NaH (61,9 mg, 1,549 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (300 mg, 1,408 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4 y se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 284.13 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-N,6-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina

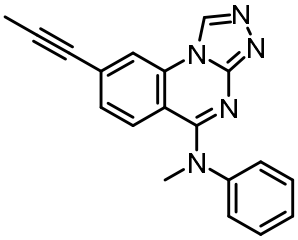


[1148] Una mezcla de 2-cloro-N,6-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (123 mg, 0.43 mmol) e hidrato de hidrazina (2 ml) en EtOH (5 ml) se agitó durante la noche a 50ºC. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se usó para el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 280.18 [M+H]+.

(Paso 3) Síntesis de N,7-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1149] Una solución de 2-hidrazinil-N,6-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (89 mg, bruto) y trietoximetano (5 ml) en EtOH (5 ml) se agitó durante 4 h a 100ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100: 0 - 95: 5) para dar el producto bruto. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS(m/z) 290.2 [M+H]+.

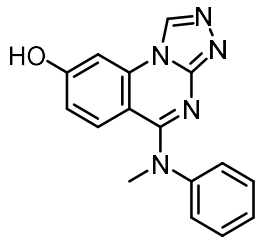
Ejemplo 37. N-metil-N-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1150] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (30 mg, 0.085 mmol), prop-1-ine (8.48 mg, 0.212 mmol), trietilamina (8.57 mg, 0.085 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.80 mg, 0.017 mmol), trifenilfosfina (19,99 mg, 0,076 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,23 mg, 0,017 mmol) en dioxano (0,4 ml) se trató en un reactor de microondas a 120ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m,

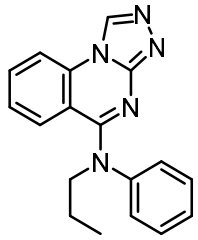
1H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 7.05 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LCMS(m/z) 314.2 [M+H]+.

Ejemplo 38. 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-ol

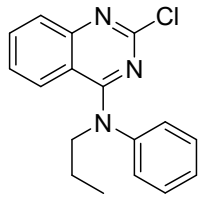


[1151] A una solución de 8-metoxi-N-metil-N-fenil- [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolin-5-amina (Ejemplo 20) (20 mg, 0,066 mmol) en 1,2 -dicloroetano (1 ml) se añadió tribromoborano (0,197 ml, 0,197 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 1 h a 50ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 100: 0 - 90: 10) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+.

Ejemplo 39. N-fenil-N-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

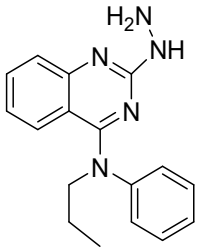


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N*-fenil-*N*-propilquinazolin-4-amina



[1152] A una solución de hidruro sódico al 60% (0,12 g, 3,01 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió N-propilanilina (0,339 g, 2,51 mmol) a 0 ° C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA, seguido de la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,5 g, 2,51 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS: 298.14 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-*N*-fenil-*N*-propilquinazolin-4-amina

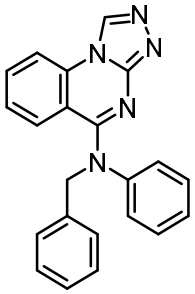


[1153] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-fenil-*N*-propilquinazolin-4-amina (en bruto, 0,2 g, 0,67 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,067 g, 1,34 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 50ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 294.09 (M+H).

(Paso 3) Síntesis de *N*-fenil-*N*-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

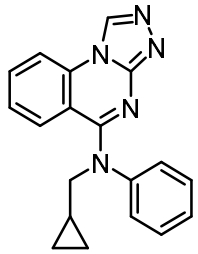
[1154] Una mezcla de 2-hidrazinil-*N*-fenil-*N*-propilquinazolin-4-amina (bruto, 0,15 g, 0,51 mmol) y ortoformiato de trietilo (3 ml) se agitaron a 80ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 5H), 4.13 – 3.94 (m, 2H), 1.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304.18 [M+H]+.

Ejemplo 40. N-bencil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

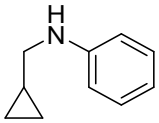


[1155] A una solución de *N*-bencilanilina (0.018 g, 0.098 mmol) en THF (1 mL) se añadió LDA (0,1 mL, 0,2 mmol, 2,0 M en THF) a 0 ° C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, seguido de la adición de 5-cloro- [1,2, 4] triazolo [4,3-a] quinazolina (0,02 g, 0,098 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.05 (m, 13H), 5.40 (s, 2H); LCMS(m/z) 352.2 [M+H]+.

Ejemplo 41. N-(ciclopropilmetil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de *N*-(ciclopropilmetil)anilina

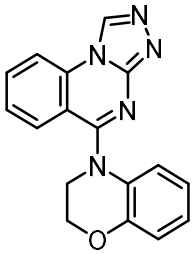


[1156] A una solución de anilina (2.0 g, 21.47 mmol) en EtOH (20 ml) se añadieron ciclopropanocarbaldehído (3,01 g, 42,95 mmol) y una cantidad catalítica de ácido acético a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (9,10 g, 42,95 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo al 10% para dar el producto deseado. LCMS: 148.31 (M+H).

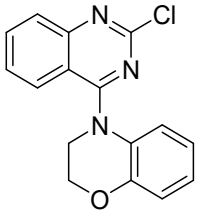
(Paso 2) Síntesis de *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1157] A una solución de *N*-(ciclopropilmetil)anilina (en bruto, 0,014 g, 0,098 mmol) en THF (1 ml) se añadió LDA (0,15 ml, 0,20 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h, seguido de la adición de 5-cloro- [1,2,4] triazolo [4,3-a] quinazolina (0,02 g, 0,098 mmol) a 0 ° C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 100% para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 5H), 3.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.45 – 1.31 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 2H), 0.20 – 0.09 (m, 2H); LCMS(m/z) 316.4 [M+H]+.

Ejemplo 42. 4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

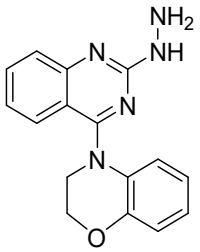


(Step1) Síntesis de 4-(2-cloroquinazolin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina



[1158] A una solución agitada de hidruro de sodio al 60% (0.120 g, 3.01 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] oxazina (0.339 g, 2.51 mmol) a 0 ° C y la mezcla se agitó durante 2 h a TA, seguido de la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,5 g, 2,51 mmol) a 0 ° C, y la mezcla se agitó durante 8 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS: 298.11 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 4-(2-hidrazinilquinazolin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina



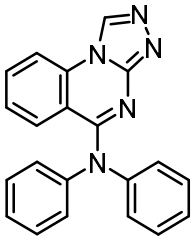
[1159] A una solución de 4-(2-cloroquinazolin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (0.3 g, 1.01 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,101 ml, 2,02 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 50ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con n-pentano y éter dietílico para dar el producto deseado. LCMS: 294.18 (M+H).

(Paso 3) Síntesis de 4-([1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina

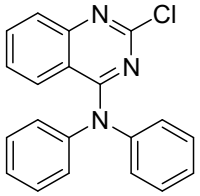
[1160] Una mezcla de 4-(2-hidrazinilquinazolin-4-il)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina (en bruto, 0,2 g, 0,68 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,3 g, 2,05 mmol) se agitó a 90 ºC

durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con etanol y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar un producto crudo. El producto bruto se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.4, 5.5, 3.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 5.2, 3.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 304.2.

Ejemplo 43. N,N-difenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

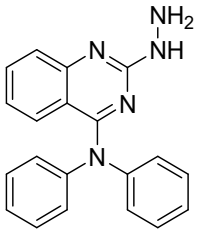


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N,N*-difenilquinazolin-4-amina



[1161] A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (1.0 g, 5.02 mmol) en DMF (20 mL) se añadió hidruro sódico al 60% (0,241 g, 6,03 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA, seguido de la adición de difenilamina (0,849 g, 5,02 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 332.15 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-*N,N*-difenilquinazolin-4-amina

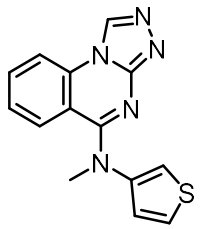


[1162] A una solución de 2-cloro-*N,N*-difenilquinazolin-4-amina (0.3 g, 0.90 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,090 g, 1,8 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 50ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 328.23 (M+H).

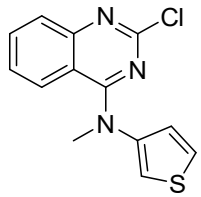
(Paso 3) Síntesis de N,N-difenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1163] Una mezcla de 2-hidrazinil-*N,N*-difenilquinazolin-4-amina (0.3 g, 0.91 mmol) y ortoformiato de trietilo (0,407 g, 2,75 mmol) se agitó a 80ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.10 (m, 6H); LCMS(m/z) 338.3 [M+H]+.

Ejemplo 44. N-metil-N-(tiofén-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-metil-N-(tiofén-3-il)quinazolin-4-amina



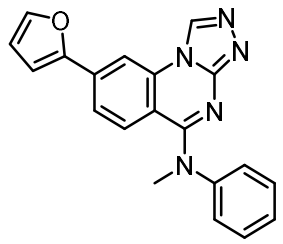
[1164] A una solución agitada de N-metiltiofén-3-amina (0.051 g, 0.45 mmol) en DMF (3 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,018 g, 0,45 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA, seguido de la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,09 g, 0,45 mmol) a 0 ° C y la mezcla se agitó durante 12 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con metanol / diclorometano al 4% para dar el producto deseado: LCMS(m/z) 276.07 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-metil-N-(tiofén-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1165] A una solución agitada de 2-cloro-N-metil-N-(tiofén-3-il)quinazolin-4-amina (0.030 g, 0.11 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió formohidrazida (0,013 g, 0,22 mmol) a TA y la mezcla se calentó a 120ºC durante 72 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.93 (s,

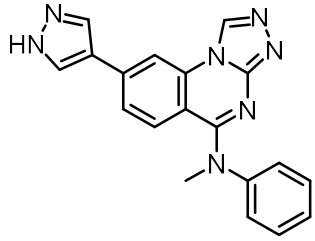
1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 282.1 [M+H]+.

Ejemplo 45. 8-(furan-2-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



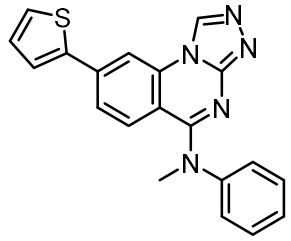
[1166] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (30 mg, 0.085 mmol), K_3PO_4 (17.98 mg, 0.085 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3.80 mg, 0.017 mmol), (4,75 mg, 0,017 mmol) y ácido furan-2-ilborónico (23,69 mg, 0,212 mmol) en dioxano / agua (0,42 ml) se calentó triciclohexilfosfina a 100ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.0.

Ejemplo 46. N-metil-N-fenil-8-(1H-pyrazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



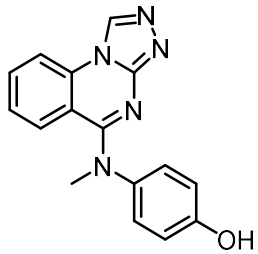
[1167] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0.056 mmol), K_3PO_4 (30.0 mg, 0.141 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.54 mg, 0.011 mmol), triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido (1H-pirazol-4-il) borónico (15,79 mg, 0,141 mmol) en dioxano / agua (0,28 ml) se trató en un reactor de microondas a 100 ° C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.48 – 7.25 (m, 7H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.2 [M+H]+.

Ejemplo 47. N-metil-N-fenil-8-(tiofén-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



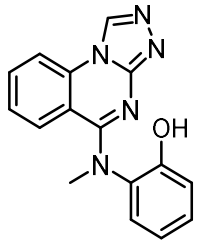
[1168] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0.056 mmol), K_3PO_4 (23.97 mg, 0.113 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.54 mg, 0.011 mmol) , triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido tiofén-2-ilborónico (18,06 mg, 0,141 mmol) en dioxano/agua (0,28 ml) se calentó a 120ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo fue cromatografía en columna (columna de Si, CHCl3: MeOH = 10: 0 - 9: 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 358.2 [M+H]+.

Ejemplo 48. 4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenol

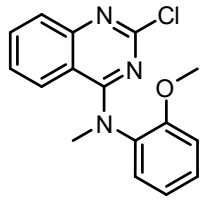


[1169] A una solución de N-(4-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 5) (15 mg, 0.049 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió BBr3 (0,147 ml, 0,147 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 50ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.84 – 6.71 (m, 2H), 3.46 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+.

Ejemplo 49. 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenol

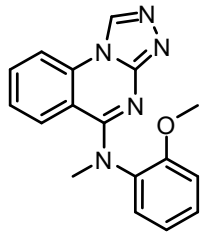


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilquinazolin-4-amina



[1170] A una suspensión de 2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0,502 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió 2-metoxi-N-metilanilina (68,9 mg, 0,502 mmol) e hidróxido de sodio (20,1 mg, 0,502 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: 300.18 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de N-(2-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



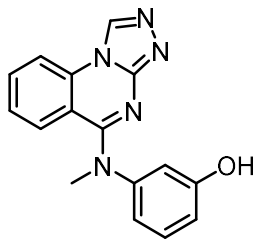
[1171] Una mezcla de 2-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilquinazolin-4-amina (59 mg, bruto) y formohidrazida (23,64 mg, 0,394 mmol) en tolueno (1 ml) se agitó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH/AcOEt y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC prep. Para dar el producto deseado. LCMS: 306.13 (M+H).

(Paso 3) Síntesis de 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenol

[1172] A una solución de N-(2-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (15 mg, 0.049 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió BBr_3 (0,147 ml, 0,147 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 50ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-

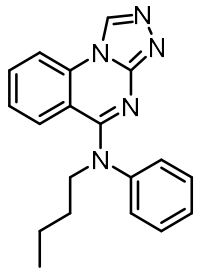
d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+.

Ejemplo 50. 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenol



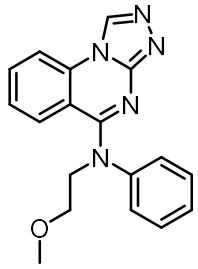
[1173] A una solución de N-(3-metoxifenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 9) (10 mg, 0.033 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió BBr_3 (0,098 ml, 0,098 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 50ºC. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por prep-LCMS para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9.42 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 3H), 6.67 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); LCMS(m/z) 292.2 [M+H]+.

Ejemplo 51. *N*-butil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

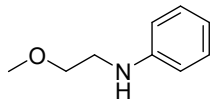


[1174] A una solución de *N*-butilanilina (0.036 g, 0.24 mmol) en THF (10 mL) se añadió LDA (0,24 mL, 0,49 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, seguido de la adición de 5-cloro- [1,2, 4] triazolo [4,3-a] quinazolina (0,05 g, 0,24 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 5H), 4.11 – 4.03 (m, 2H), 1.70 (ddt, J = 9.4, 7.5, 3.6 Hz, 2H), 1.38 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 318.2 [M+H]+.

Ejemplo 52. N-(2-metoxietil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de *N*-(2-metoxietil)anilina

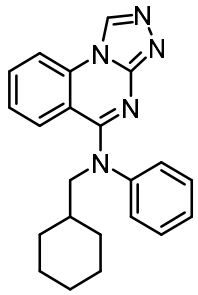


[1175] A una solución de anilina (1.0 g, 10.74 mmol) en N-metil 2 pirrolidona (10 mL) se añadieron carbonato de potasio (1,48 g, 10,74 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (1,18 g, 8,59 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo al 20% para dar el producto deseado. LCMS: 152.13 (M+H).

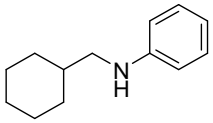
(Paso 2) Síntesis de *N*-(2-metoxietil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1176] A una solución de *N*-(2-metoxietil)anilina (0.014 g, 0.098 mmol) en THF (1 ml) se añadió LDA (0,1 ml, 0,20 mmol, 2,0 M en THF) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 10 minutos, seguido de la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,02 g, 0,098 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol/diclorometano al 5% para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.28 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.4, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.15 (m, 5H), 4.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H); LCMS(m/z) 320.1 [M+H]+.

Ejemplo 53. N-(ciclohexilmetil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

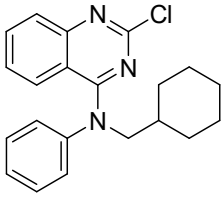


(Paso 1) Síntesis de *N*-(ciclohexilmetil)anilina



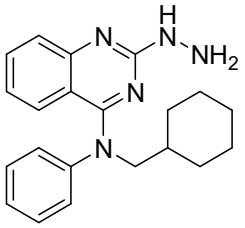
[1177] A una mezcla de anilina (2,0 g, 21,47 mmol) y ciclohexanocarbaldehído (2,59 mL, 21,47 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió ácido acético (5 mL, 85,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a TA, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (13,66 g, 64,42 mmol) a 0 ºC y luego la mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con acetato de etil al 2% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 190.12 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 2-cloro-*N*-(ciclohexilmetil)-*N*-fenilquinazolin-4-amina



[1178] A una mezcla de 2,4-dicloroquinazolina (0,525 g, 2,64 mmol) y N- (ciclohexilmetil) anilina (0,501 g, 2,64 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,211 g, 5,28 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 72 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo al 5% para dar el producto deseado. LCMS: 352.32 (M+H).

(Paso 3) Síntesis de *N*-(ciclohexilmetil)-2-hidrazinil-*N*-fenilquinazolin-4-amina

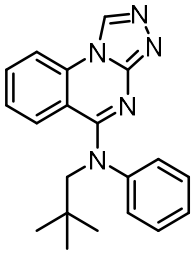


[1179] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-(ciclohexilmetil)-*N*-fenilquinazolin-4-amina (0.24 g, 0.68 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,068 g, 1,36 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 348.22 (M+H).

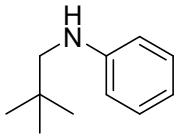
(Paso 4) Síntesis de N-(ciclohexilmetil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1180] Una mezcla de *N*-(ciclohexilmetil)-2-hidrazinil-*N*-fenilquinazolin-4-amina (0.215 g, 0.62 mmol) y ortoformiato de trietil (2 ml) se agitó a 100ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante prep. HPLC para obtener el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 7H), 3.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 3H), 1.13 (q, J = 10.8 Hz, 5H); LCMS(m/z) 358.3 [M+H]+.

<u>Ejemplo 54. N-neopentil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>



(Paso 1) Síntesis de *N*-neopentilanilina



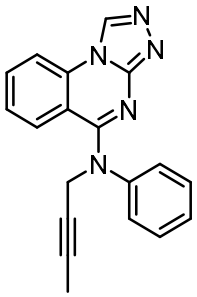
[1181] A una solución de anilina (0.5 g, 5.37 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron pivalaldehído (0,508 g, 5,91 mmol) y ácido acético (1,288 g, 21,48 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h a TA, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (2,27 g, 10,74 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo al 5% para dar el producto deseado. LCMS: 164.09 (M+H).

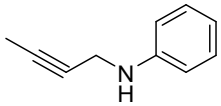
(Paso 2) Síntesis de *N*-Neopentil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1182] A una solución de *N*-neopentilanilina (0.024 g, 0.15 mmol) en THF (2 mL) se añadió LDA (0,09 mL, 0,18 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, seguido de la adición de 5-cloro- [1,2, 4] triazolo [4,3-a] quinazolina (0,025 g, 0,12 mmol) a 0 ºC, y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol/diclorometano al 4% para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 3H), 7.19 – 7.07 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 0.98 (s, 9H); LCMS(m/z) 332.2 [M+H]+.

<u>Ejemplo 55. N-(But-2-in-1-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>

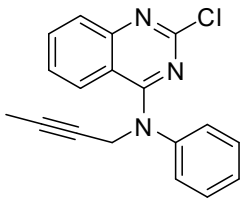


(Paso 1) Síntesis de *N*-(but-2-in-1-il)anilina



[1183] A una solución de anilina (0.3 g, 3.22 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,445 g, 3,22 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 10 min, seguido de la adición de 1-bromobut-2-in (0,385 g, 2,90 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con acetato de etil/éter de petróleo al 30% para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 146.09 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de *N*-(but-2-in-1-il)-2-cloro-*N*-fenilquinazolin-4-amina

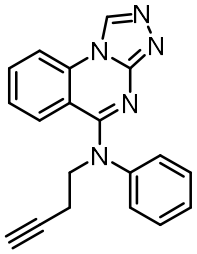


[1184] A una solución de *N*-(but-2-in-1-il)anilina (0.131 g, 0.9 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,036 g, 0,90 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, seguido de la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,180 g, 0,90 mmol) a TA y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etil/éter de petróleo al 25% para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 308.23 $[M+H]^+$.

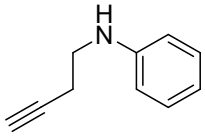
(Paso 3) Síntesis de *N*-(But-2-en-1-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1185] A una solución agitada de *N*-(but-2-en-1-il)-2-cloro-*N*-fenilquinazolin-4-amina (0,07 g, 0,23 mmol) en tolueno (4 mL) se adicionó formohidrazida (0,027 g, 0,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo reflujo por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,5, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 5H), 4,80 (q, J = 2,3 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 2,3 Hz, 3H). LCMS(m/z) 314,1 [M+H]+.

<u>Ejemplo 56. *N*-(but-3-en-1-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina</u>



(Paso 1) Síntesis de *N*-(but-3-en-1-il)anilina



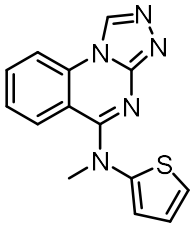
[1186] A una solución agitada de anilina (0,5 g, 5,38 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se adicionaron 4-bromobut-1-ino (0,643 g, 4,84 mmol) y carbonato de potasio (0,742 g, 5,38 mmol)

a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 146,09 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de *N*-(but-3-en-1-il)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1187] A una solución de *N*-(but-3-en-1-il)anilina (0,021 g, 0,15 mmol) en THF (2 mL) se adicionó LDA (0,09 mL, 0,18 mmol, 2,0M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, seguido por la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,025 g, 0,12 mmol) a 0 °C, y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 6,3, 2,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,15 (m, 7H), 4,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,66 (td, J = 7,5, 2,7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 314,2 [M+H]+.

Ejemplo 57. N-metil-N-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-metil-N-(tiofen-2-il)quinazolin-4-amina



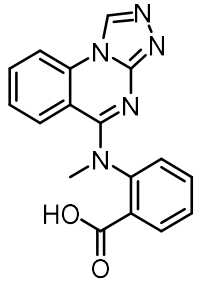
[1188] A una solución agitada de 2,4-dicloroquinazolina (0,280 g, 1,40 mmol) en DMF (4 mL) se adicionó hidruro de sodio al 60% (0,056 g, 1,40 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de N-metiltiofen-2-amina clorhidrato (0,209 g, 1,40 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron

sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 15% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 276,04 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-metil-N-(tiofen-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

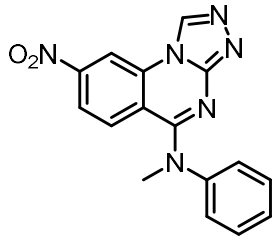
[1189] A una solución agitada de 2-cloro-N-metil-N-(tiofen-2-il)quinazolin-4-amina (0,06 g, 0,22 mmol) en tolueno (4 mL) se adicionó formohidrazida (0,026 g, 0,44 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo reflujo por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH / THF y se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 4% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 7,03 – 6,89 (m, 2H), 3,57 (s, 3H); LCMS(m/z) 282,1 [M+H]+.

Ejemplo 58. ácido 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzoico

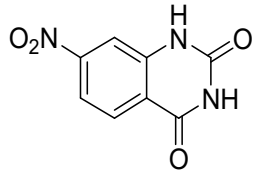


[1190] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (600 mg, 3,22 mmol), BrOP (1376 mg, 3,55 mmol) y DBU (589 mg, 3,87 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) se adicionó a 2-(metilamino)benzoato de metilo (0,518 mL, 3,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5) para dar un producto crudo. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante LCMS preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (q, J = 8,3, 7,9 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H); LCMS(m/z) 320,2 [M+H]+.

Ejemplo 59. N-metil-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

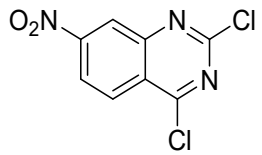


(Paso 1) Síntesis de 7-nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



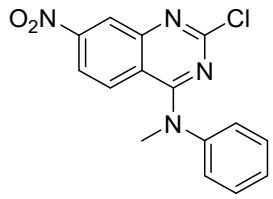
[1191] Una mezcla de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (3,34 g, 18,3 mmol) y urea (3,30 g, 55 mmol) en NMP (10 mL) se agitó por 5,5h a 160 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los precipitados resultantes se recogieron y lavaron con agua, EtOH para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 206,01 $[M-H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina



[1192] Una mezcla de 7-nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 2,414 mmol) y tricloruro de fosforilo (10 mL, 2,414 mmol) se agitó a 100 °C por 6 h. La reacción se monitoreó por LCMS (detenida por MeOH). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente sobre hielo. Los sólidos resultantes se recogieron y secaron. Los sólidos obtenidos se utilizaron en el siguiente paso sin purificación adicional.

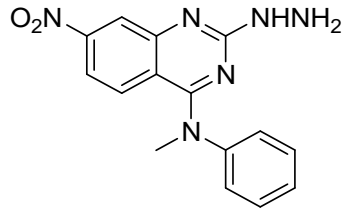
(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-N-metil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina



[1193] A una solución de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (1,5 g, 6,15 mmol) en DMF (30,7 mL) se adicionaron N-metilanilina (0,659 g, 6,15 mmol) y hidruro de sodio (0,148 g, 6,15 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al

vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 315,03 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 2-hidrazinil-N-metil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina

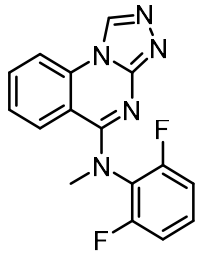


[1194] El 2-cloro-N-metil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina resultante (1,2 g, 3,81 mmol) y hidrato de hidrazina (0,191 g, 3,81 mmol) en etanol (19,06 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na2SO4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 311,08 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de N-metil-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1195] Una mezcla de 2-hidrazinil-N-metil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina (800 mg, 2,58 mmol) y trietoximetano (10 mL, 2,58 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 3,56 (s, 3H); LCMS(m/z) 321,2.

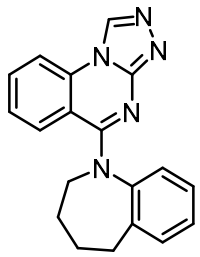
Ejemplo 60. N-(2,6-difluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



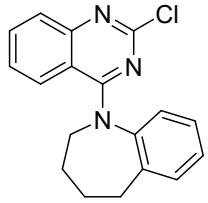
[1196] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0,269 mmol), BrOP (115 mg, 0,295 mmol) y DBU (82 mg, 0,537 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se adicionó clorhidrato de 2,6-difluoro-N-metilanilina (48,2 mg, 0,269 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2h a 80 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. Luego, el residuo se purificó por LCMS-preparativo para

proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,36 (dt, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (tt, J = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 4H), 3,49 (s, 3H); LCMS(m/z) 312,1 [M+H]+.

Ejemplo 61. 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

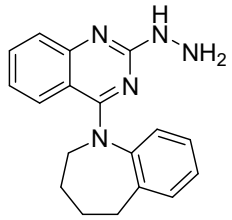


(Paso 1) Síntesis de 1-(2-cloroquinazolin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina



[1197] A una mezcla agitada de 2,4-dicloroquinazolina (0,15 g, 0,75 mmol) y 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina (0,11 g, 0,75 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,060 g, 1,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó luego a la misma temperatura durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 310,13 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 1-(2-Hidrazinilquinazolin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina

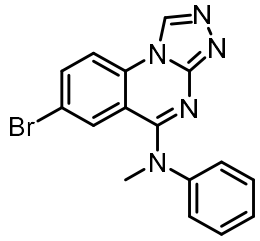


[1198] A una solución agitada de 1-(2-cloroquinazolin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina (crudo, 0,1 g, 0,32 mmol) en EtOH (10 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,032 g, 0,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 306,21 (M+H).

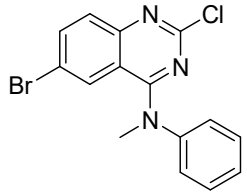
(Paso 3) Síntesis de 5-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina

[1199] La mezcla de 1-(2-hidrazinilquinazolin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina (0,1 g, 0,33 mmol) y ortoformiato de trietil (0,145 g, 0,99 mmol) se agitó a 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,03 (m, 3H), 6,89 (ddd, J = 29,0, 8,1, 1,3 Hz, 2H), 4,44 – 3,57 (m, 2H), 3,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,91 – 1,59 (m, 4H); LCMS(m/z) 316,2 [M+H]+.

<u>Ejemplo 62. 7-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>

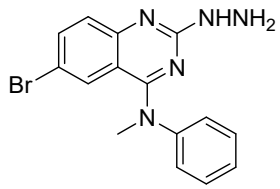


(Paso 1) Síntesis de 6-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1200] A una solución de N-metilanilina (38,6 mg, 0,360 mmol) y NaH (14,39 mg, 0,360 mmol) en DMF (1,8 mL) se adicionó 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (100 mg, 0,360 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 348,27 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 6-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



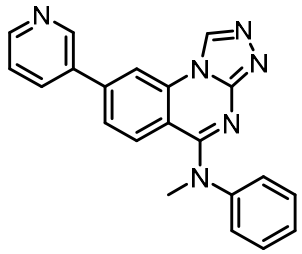
[1201] El 6-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina resultante (134 mg, 0,384 mmol) y hidrato de hidrazina (38,5 mg, 0,769 mmol) en EtOH (3 mL) se agitó por 2h a 50 °C. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc. La solución se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El material crudo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 346,10 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 7-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

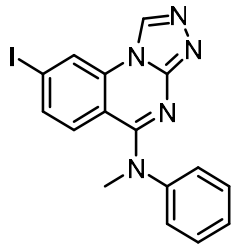
[1202] El 6-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina resultante (136 mg, 0,158 mmol) y trietoximetano (3 mL) se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,28 (m, 6H), 4,99 – 4,77 (m, 3H); LCMS(m/z) 354,1 [M+H]+.

Ejemplo 63. N-metil-N-fenil-8-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

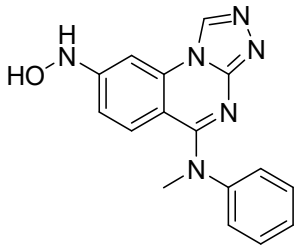


[1203] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (23,97 mg, 0,113 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,54 mg, 0,011 mmol) , triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (17,35 mg, 0,141 mmol) en dioxano/agua (0,28 ml) se calentó a 120 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,54 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,61 – 8,54 (m, 1H), 8,47 – 8,40 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 1H), 7,58 – 7,37 (m, 4H), 7,36 – 7,21 (m, 4H), 3,64 (d, J = 3,3 Hz, 3H); LCMS(m/z) 353,2 [M+H]+.

Ejemplo 64. 8-yodo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 8-(hidroxiamino)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

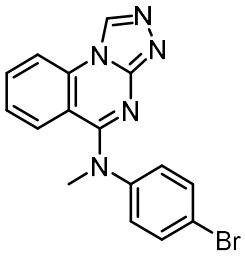


[1204] Una mezcla de N-metil-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 59) (30 mg, 0,094 mmol) y Pd/C (30 mg, 0,282 mmol) en EtOH (3 mL) se agitó por 3h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se concentró al vacío para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de 8-yodo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1205] A una solución de 8-(hidroxiamino)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (25 mg, 0,082 mmol) y diyodometano (0,033 ml, 0,408 mmol) en THF (1 mL) se adicionó nitrito de terc-butilo (0,041 ml, 0,343 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH =100 : 0 - 95 : 5) para dar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante LCMS preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H); LCMS(m/z) 401,7 [M+H]+.

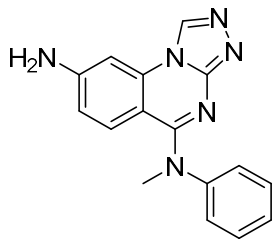
Ejemplo 65. N-(4-bromofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1206] A una solución de N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 1) (30 mg, 0,109 mmol) en DMF (0,55 mL) se adicionó NBS (5,82 mg, 0,033 mmol), y la mezcla se agitó por 30 min a 0 °C. Luego la mezcla se adicionó otro NBS (5,82 mg, 0,033mmol), y se agitó por 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LCMS-preparativo

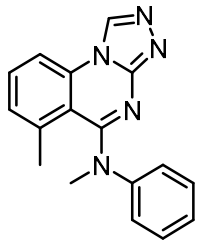
para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 3H), 3,63 (s, 3H); LCMS(m/z) 354,3.

Ejemplo 66. N-5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

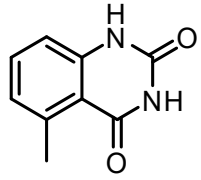


[1207] Una mezcla de N-metil-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 59) (429 mg, 1,339 mmol) y Pd/C (20 mg) en etanol (6,7 mL) se agitó a 60 °C bajo atmósfera de H2 durante la noche. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 3H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H); LCMS(m/z) 291,2 [M+H]+.

Ejemplo 67. N,6-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



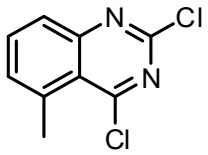
(Paso 1) Síntesis de 5-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



[1208] A una suspensión de ácido 2-amino-6-metilbenzoico (1,5 g, 9,92 mmol) en agua (10 mL) se adicionó ácido acético (1 mL), y la suspensión se calentó a 35 °C. A esta suspensión, una solución recién preparada de cianato de potasio (2,012 g, 24,81 mmol) en agua (2 mL) se adicionó gota a gota durante el período de 1 h. La mezcla se agitó por 1 h a 40 °C. NaOH (20 g) se adicionó por porciones a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura interna por debajo de 50°C, y

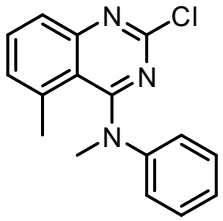
la mezcla se agitó más durante 2 h. Los precipitados se recogieron por filtración para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 177,16 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-dicloro-5-metilquinazolina



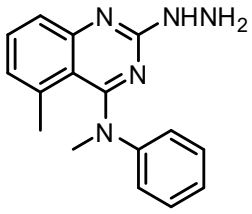
[1209] Una solución de 5-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (300 mg, 1,703 mmol) en N,N-dimetilanilina (0,5 mL, 1,703 mmol) y $POCl_3$ (3 mL) se agitó por 3 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, hexano : AcOEt = 100 : 0 - 80 : 20) para dar el producto deseado.

(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-N,5-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1210] A una mezcla de N-metilanilina (58,1 mg, 0,542 mmol) y hidruro de sodio (21,68 mg, 0,542 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó 2,4-dicloro-5-metilquinazolina (105 mg, 0,493 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con NH_4Cl (acuoso) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, hexano : AcOEt = 100 : 0 - 90 : 10) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 284,8 [M+H]+.

(Paso 4) Síntesis de 2-hidrazinil-N,5-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina



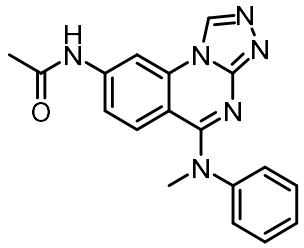
[1211] Una solución de 2-cloro-N,5-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina (80 mg, 0,282 mmol) en hidrato de hidrazina (1 mL) y EtOH (2 mL) se agitó por 1,5h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se

concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación. LCMS(m/z) 280,23 [M+H]+.

(Paso 5) Síntesis de N,6-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

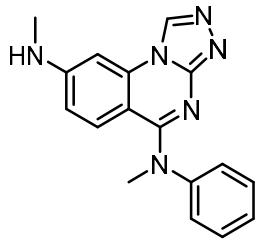
[1212] Una solución de crudo 2-hidrazinil-N,5-dimetil-N-fenilquinazolin-4-amina en trietoximetano (1 mL) se agitó por 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 95 : 5) para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó adicionalmente mediante LCMS preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1H), 8,04 (ddd, J = 8,2, 1,3, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); LCMS(m/z) 290,2 [M+H]+.

Ejemplo 68. N-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)acetamida



[1213] Una solución de N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Ejemplo 66) (50 mg, 0,172 mmol) y cloruro de acetilo (0,037 mL, 0,517 mmol) en DMA (1 mL) se agitó por 4h a 80°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 95 : 5) y se purificó adicionalmente por LCMS-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (tt, J = 7,6, 2,1 Hz, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 7,19 – 7,05 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LCMS(m/z) 333,2 [M+H]+.

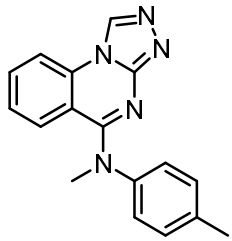
Ejemplo 69. N5,N8-dimetil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



[1214] A una solución de N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Ejemplo 66) (50 mg, 0,172 mmol) y AcOH (0,039 mL, 0,689 mmol) en CH_3CN (2 mL) se adicionó formaldehído (0,021 mL, 0,775 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por

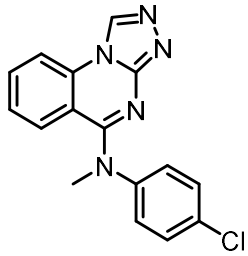
30 min a temperatura ambiente. Luego, $NaCNBH_4$ (64,9 mg, 1,033 mmol) se adicionó a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LCMS-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 305,0 [M+H]+.

Ejemplo 70. N-metil-N-(p-tolil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1215] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0,269 mmol), BrOP (115 mg, 0,295 mmol) y DBU (49,1 mg, 0,322 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se adicionó a N,4-dimetilanilina (35,8 mg, 0,295 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. Luego, el residuo se purificó por LCMS-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,35 – 7,14 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); LCMS(m/z) 290,2 [M+H]+.

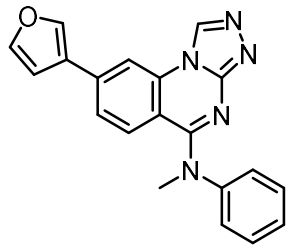
Ejemplo 71. N-(4-clorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1216] A una solución de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0,269 mmol), BrOP (115 mg, 0,295 mmol) y DBU (49,1 mg, 0,322 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se adicionó a 4-cloro-N-metilanilina (41,8 mg, 0,295 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 2h a 50 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se

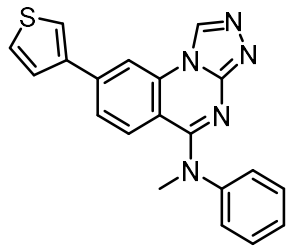
eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. Luego, la mezcla se purificó mediante LCMS-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1H), 8,16 (ddd, J = 8,4, 1,2, 0,5 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (ddd, J = 8,5, 1,4, 0,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 3,63 (s, 3H); LCMS(m/z) 310,0 [M+H]+.

Ejemplo 72. 8-(furan-3-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1217] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (15 mg, 0,042 mmol), K_3PO_4 (27,0 mg, 0,127 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,901 mg, 8,47 μmol), triciclohexilfosfina (2,375 mg, 8,47 μmol) y ácido 3-furilborónico (13,68 mg, 0,040 mmol) en dioxano/agua (0,21 mL) se calentó a 120 °C por 2 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,54 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,35 – 7,14 (m, 5H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 342,0 [M+H]+.

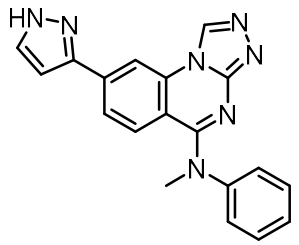
Ejemplo 73. N-metil-N-fenil-8-(tiofen-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1218] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (15 mg, 0,042 mmol), K_3PO_4 (27,0 mg, 0,127 mmol, $Pd(OAc)_2$ (1,901 mg, 8,47 μmol), triciclohexilfosfina (2,375 mg, 8,47 μmol) y ácido tiofen-3-ilborónico (13,55 mg, 0,106 mmol) en dioxano/agua (0,21 mL) se calentó a 120 °C por 2 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un

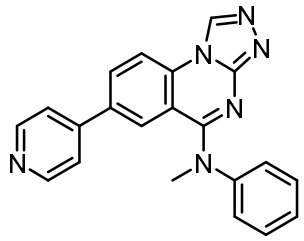
cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,9, 1,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 4H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 3,67 (s, 3H); LCMS(m/z) 358,1 [M+H]+.

Ejemplo 74. N-metil-N-fenil-8-(1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1219] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (15 mg, 0,042 mmol), K_3PO_4 (27,0 mg, 0,127 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,901 mg, 8,47 µmol), triciclohexilfosfina (2,375 mg, 8,47 µmol) y ácido (1H-pirazol-3-il)borónico (11,85 mg, 0,106 mmol) en dioxano/agua (0,21 mL) se calentó a 120 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,37 – 7,21 (m, 4H), 6,97 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H); LCMS(m/z) 342,0 [M+H]+.

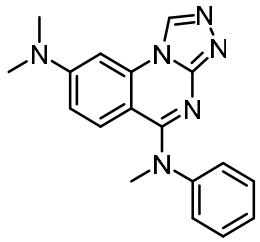
Ejemplo 75. N-metil-N-fenil-7-(piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1220] Una mezcla de 7-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 62) (15 mg, 0,042 mmol), K_3PO_4 (27,0 mg, 0,127 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,901 mg, 8,47 µmol), triciclohexilfosfina (2,375 mg, 8,47 µmol) y ácido piridin-4-ilborónico (13,01 mg, 0,106 mmol) en dioxano/agua (0,21 mL) se calentó a 120 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El

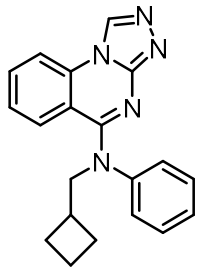
residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,49 (s, 1H), 8,53 – 8,47 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,37 (m, 3H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 3,72 (s, 3H); LCMS(m/z) 353,2 [M+H]+.

Ejemplo 76. N5,N8,N8-trimetil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

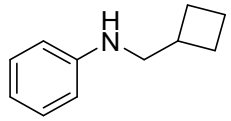


[1221] A una mezcla de N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Ejemplo 66) (30 mg, 0,103 mmol) y NaH (12,4 mg, 0,310 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó MeI (0,039 mL, 0,620 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LCMS-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,41 (s, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (s, 6H); LCMS(m/z) 319,0 [M+H]+.

Ejemplo 77. N-(ciclobutilmetil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



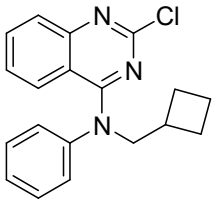
(Paso 1) Síntesis de *N*-(ciclobutilmetil)anilina



[1222] A una mezcla de anilina (0,2 g, 2,15 mmol) y ciclobutanocarbaldehído (0,180 g, 2,15 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó *N, N*-diisopropiletilamina (2,25 mL, 12,90 mmol) a 0 °C y

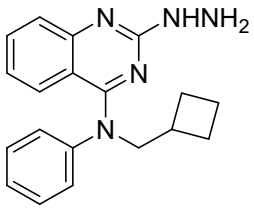
la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,338 g, 5,38 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 162,08 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 2-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-fenilquinazolin-4-amina



[1223] A una mezcla de 2,4-dicloroquinazolina (0,09 g, 0,45 mmol) y *N*-(ciclobutilmetil)anilina (0,073 g, 0,45 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,036 g, 0,90 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 72 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 324,13 (M+H).

(Paso 3) Síntesis de *N*-(ciclobutilmetil)-2-hidrazinil-*N*-fenilquinazolin-4-amina



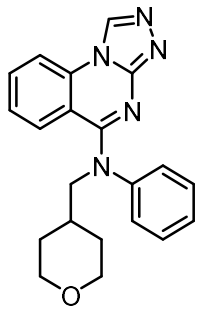
[1224] A una solución de 2-cloro-*N*-(ciclobutilmetil)-*N*-fenilquinazolin-4-amina (0,045 g, 0,14 mmol) en EtOH (2 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,014 g, 0,28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS: 320,21 (M+H).

(Paso 4) Síntesis de *N*-(Ciclobutilmetil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

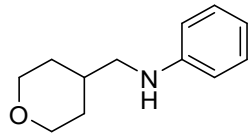
[1225] Una mezcla de *N*-(ciclobutilmetil)-2-hidrazinil-*N*-fenilquinazolin-4-amina (0,045 g, 0,14 mmol) y ortoformiato de trietil (1 mL) se agitó a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,35 – 8,23 (m, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,5,

7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37 – 7,12 (m, 7H), 4,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,71 (m, 4H); LCMS(m/z) 330,2 [M+H]+.

Ejemplo 78. *N*-fenil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

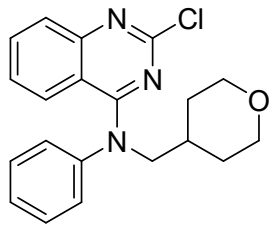


(Paso 1) Síntesis de *N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)anilina



[1226] A una mezcla de (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina (0,4 g, 3,28 mmol) y ácido fenilborónico (0,754 g, 6,56 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se adicionaron acetato de cobre (0,595 g, 3,28 mmol) y trietilamina (0,92 mL, 6,55 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita, y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 25% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 192,18 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2-cloro-*N*-fenil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)quinazolin-4-amina



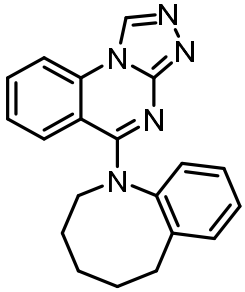
[1227] A una solución de *N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)anilina (0,240 g, 1,26 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,050 g, 1,26 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,250 g, 1,26 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h luego se calentó a 80 °C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 25% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 354,18 $[M+H]^+$.

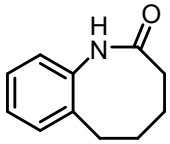
(Paso 3) Síntesis de *N*-Fenil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1228] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-fenil-*N*-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,28 mmol) en tolueno (5 mL) se adicionó formohidrazida (0,034 g, 0,56 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a reflujo por 72 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,17 (m, 7H), 3,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,32 – 3,15 (m, 3H), 2,16 (ddd, J = 12,0, 9,2, 5,5 Hz, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 2H); LCMS(m/z) 360,2 [M+H]+.

<u>Ejemplo 79. 5-(3,4,5,6-tetrahidrobenzo[b]azocin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina</u>

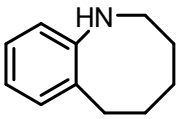


(Paso 1) Síntesis de 3,4,5,6-Tetrahidrobenzo[b]azocin-2(1H)-ona



[1229] A una solución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona (4 g, 25 mmol) en HCl concentrado (40 mL) se adicionó azida de sodio (6,5 g, 100 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 50% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 176,13 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocina

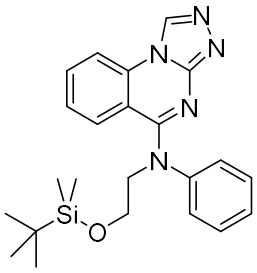


[1230] A una solución agitada de 3,4,5,6-tetrahidrobenzo[b]azocin-2(1H)-ona (1,2 g, 6,85 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) se adicionó LDA (13,7 mL, 13,71 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a 70 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 162,06 $[M+H]^+$.

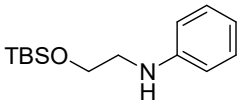
(Paso 3) Síntesis de 5-(3,4,5,6-tetrahidrobenzo[b]azocin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

[1231] A una solución de 1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[b]azocina (0,024 g, 0,15 mmol) en THF (10 mL) se adicionó LDA (0,17 mL, 0,17 mmol, 1,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, seguido por la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,03 g, 0,15 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,6, 3,3, 1,4 Hz, 2H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,73 (s, 2H), 1,61 (d, J = 7,0 Hz, 4H); LCMS(m/z) 330,2 [M+H]+.

<u>Ejemplo 80. N-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>



(Paso 1) Síntesis de *N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina

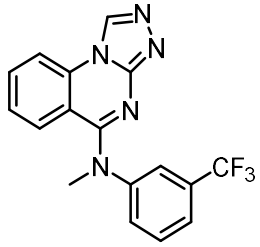


[1232] A una solución de 2-(fenilamino)etan-1-ol (0,2 g, 1,46 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionaron cloruro de *terc*-butildimetilsilil*o* (0,219 g, 1,46 mmol) y imidazol (0,099 g, 1,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y y se eluyó con acetato de etilo al 20% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 252,50 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de *N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1233] A una solución de *N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina (0,024 g, 0,098 mmol) en THF (2 mL) se adicionó LDA (0,1 mL, 0,2 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,02 g, 0,098 mmol) a 0 °C, y la mezcla luego se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 3% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,37 – 8,23 (m, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,5, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 4,21 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 0,79 (s, 9H), -0,06 (s, 6H); LCMS(m/z) 420,2 [M+H]+.

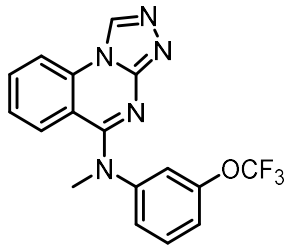
Ejemplo 81. *N*-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina



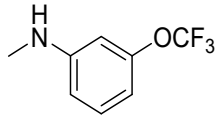
[1234] A una solución agitada de *N*-metil-3-(trifluorometil)anilina (0,052 g, 0,29 mmol) en THF (5 mL) se adicionó LDA (0,22 mL, 0,44 mmol, 1,5 eq., 2,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,067g, 0,29 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se detuvo con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,68 (s,

1H), 8,33 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,4, 6,3, 2,3 Hz, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 3,60 (s, 3H); LCMS(m/z) 344,1 [M+H]+.

Ejemplo 82. N-metil-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de *N*-metil-3-(trifluorometoxi)anilina



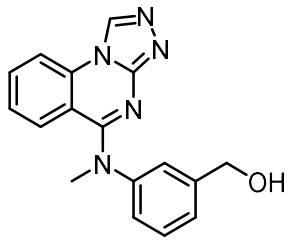
[1235] A una solución agitada de 3-(trifluorometoxi)anilina (1,0 g, 5,64 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionaron formaldehído al 37% (0,254 g, 8,47 mmol) y metóxido de sodio (1,52 g, 28,22 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de borohidruro de sodio (0,214 g, 5,64 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó a 60 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 192,11(M+H).

(Paso 2) Síntesis de *N*-metil-*N*-(3-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

[1236] A una solución agitada de *N*-metil-3-(trifluorometoxi)anilina (0,188 g, 0,98 mmol) en THF (10 mL) se adicionó LDA (0,27 mL, 0,54 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, seguido por la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,1 g, 0,49 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se detuvo con solución satuada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 1% / diclorometano y luego HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H),

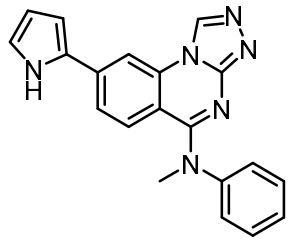
8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,4, 5,5, 3,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (ddt, J = 8,3, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H); LCMS(m/z) 360,1 [M+H]+.

Ejemplo 83. (3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenil)metanol



[1237] A una solución de N-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 104) (0,06 g, 0,14 mmol) en THF (4 mL) se adicionó fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,041 g, 0,16 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 5H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 5,23 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H); LCMS(m/z) 306,2 [M+H]+.

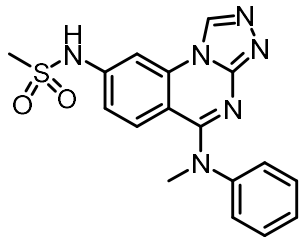
Ejemplo 84. N-metil-N-fenil-8-(1H-pirrol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1238] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (15 mg, 0,042 mmol), K_3PO_4 (27,0 mg, 0,127 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,901 mg, 8,47 µmol), triciclohexilfosfina (2,375 mg, 8,47 µmol) y 2-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo (22,34 mg, 0,106 mmol) en dioxano/agua (0,21 mL) se calentó a 120 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó

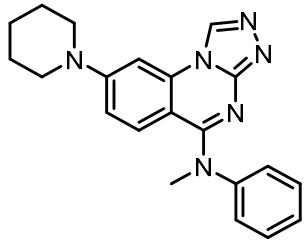
mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 5H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 3,6, 1,4 Hz, 1H), 6,27 – 6,20 (m, 1H), 3,65 (s, 3H); LCMS(m/z) 341,0 [M+H]+.

Ejemplo 85. N-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanosulfonamida



[1239] Una mezcla de N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Ejemplo 66) (40 mg, 0,138 mmol), trietilamina (0,192 mL, 1,378 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (6M en 1,2-dicloroetano, 2 mL) se agitó por 4,5 h a 70°C. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DMA (2 mL), y cloruro de metanosulfonilo (6M en 1,2-dicloroetano, 2 mL) se adicionó a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LCMS-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,27 (dt, J = 8,2, 1,8 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,19 (s, 3H); LCMS(m/z) 369,3 [M+H]+.

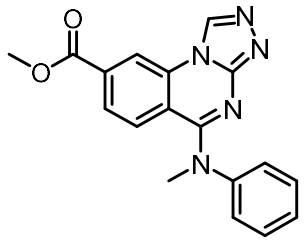
Ejemplo 86. N-metil-N-fenil-8-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1240] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), K_2CO_3 (15,61 mg, 0,113 mmol), $Pd(dba)_3$ (0,011 mmol) y piperidina (5,77 mg, 0,068 mmol) en DMF (282 µL) se agitó por durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 0-20%) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H

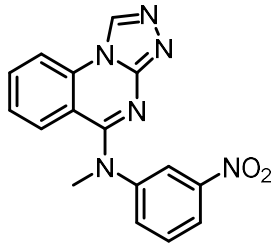
NMR (Metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 6,93 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 6,2, 4,0 Hz, 4H), 1,72 – 1,61 (m, 6H); LCMS(m/z) 359,2 [M+H]+.

Ejemplo 87. 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carboxilato de metilo

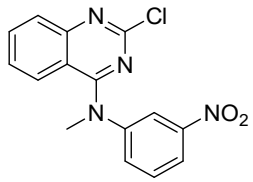


[1241] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (10 mg, 0,028 mmol), Mo(CO)6 (7,45 mg, 0,028 mmol), $Pd(OAc)_2$ 1,268 mg, 0,0056 mmol) y $Pd(dppf)_2$ (0,0056 mmol) en DMA/MeOH (1:1, 0,14 mL) se agitó por 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita con MeOH. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,74 (s, 1H), 8,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 3H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); LCMS(m/z) 334,2 [M+H]+.

Ejemplo 88. N-metil-N-(3-nitrofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(3-nitrofenil)quinazolin-4-amina



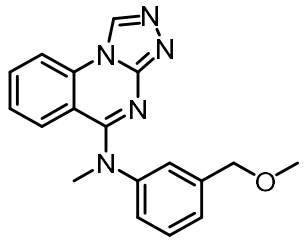
[1242] A una solución agitada de N-metil-3-nitrobencenamina (0,382 g, 2,51 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó 60% hidruro de sodio (0,120 g, 3,01 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,5 g, 2,51 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua. Los

sólidos resultantes se filtraron y se secaron bajo vacío para dar el producto deseado. LCMS: 315,10 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de *N*-metil-*N*-(3-nitrofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

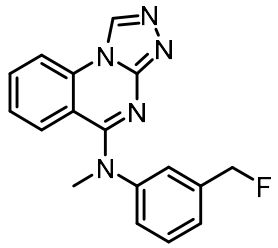
[1243] A una solución agitada de 2-cloro-*N*-metil-*N*-(3-nitrofenil)quinazolin-4-amina (0,1 g, 0,32 mmol) en tolueno (4 mL) se adicionó hidrazida fórmica (0,038 g, 0,63 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 120 °C por 72 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se purificó mediante HPLC preparativo para dar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 1H), 8,19 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (ddd, J = 8,2, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,2, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 3,63 (s, 3H); LCMS(m/z) 321,1 [M+H]+.

Ejemplo 89. N-(3-(metoximetil)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



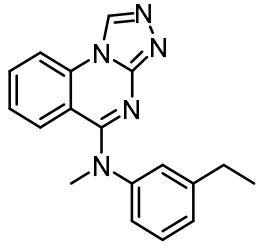
[1244] A una solución de (3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenil)metanol (Ejemplo 83) (0,03 g, 0,098 mmol) en DMF (2 mL) se adicionó 60% hidruro de sodio (0,005 g, 0,12 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 15 min a temperatura ambiente, seguido por la adición de yoduro de metilo (0,007 mL, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 5H), 4,36 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,20 (s, 3H); LCMS(m/z) 320,2 [M+H]+.

Ejemplo 90. N-(3-(fluorometil)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



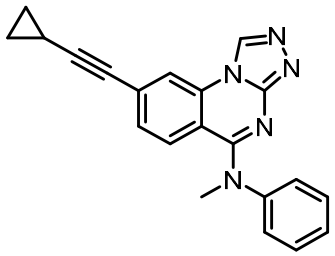
[1245] A una solución de (3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenil)metanol (Ejemplo 83) (0,05 g, 0,16 mmol) en diclorometano (4 mL) se adicionó trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,04 mL, 0,33 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,29 (ddd, J = 8,1, 4,4, 1,7 Hz, 3H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 5,37 (d, J = 47,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H); LCMS(m/z) 308,1 [M+H]+.

Ejemplo 91. N-(3-etilfenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



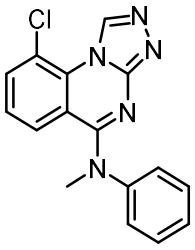
[1246] A una solución agitada de 3-etil-N-metilanilina (0,066 g, 0,49 mmol) en THF (3 mL) se adicionó LDA (0,18 mL, 0,37 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Luego, 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,05 g, 0,24 mmol) se adicionó a la solución a 0 °C, y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,43 – 8,23 (m, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 3H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304,2 [M+H]+.

Ejemplo 92. 8-(ciclopropiletinil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

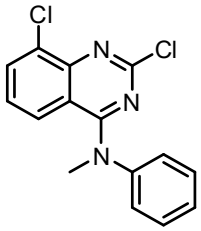


[1247] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), prop-1-ino (0,02 mL, 2 mmol, 0,1 M THF solution), trietilamina (22,85 mg, 0,226 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,80 mg, 0,017 mmol), trifenilfosfina (19,99 mg, 0,076 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,23 mg, 0,017 mmol) en dioxano (0,4 mL) se trató en un reactor de microondas a 120°C por 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,48 – 0,35 (m, 2H), 0,20 – 0,10 (m, 2H); LCMS(m/z) 340,3 [M+H]+.

Ejemplo 93. 9-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

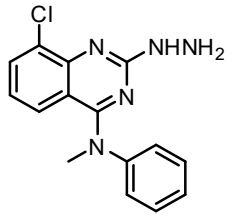


(Paso 1) Síntesis de 2,8-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1248] A una solución de 2,4,8-tricloroquinazolina (100 mg, 0,428 mmol) en DMF (2,1 mL) se adicionaron N-metilanilina (45,9 mg, 0,428 mmol) y hidróxido de sodio (17,13 mg, 0,428 mmol), y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 303,98 $[M-H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 8-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

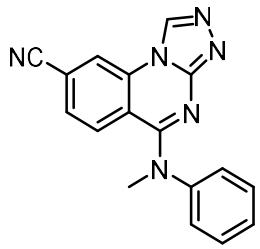


[1249] A una solución de 2,8-dicloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (61 mg, 0,201 mmol) en EtOH (1 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (20,08 mg, 0,401 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 300,13 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 9-cloro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

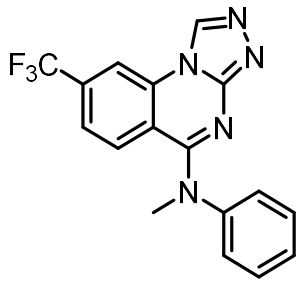
[1250] Una mezcla de 8-cloro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (53 mg, 0,177 mmol) y trietoximetano (52 mg, 0,354 mmol) se agitó por 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1), seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 10,02 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,13 (m, 5H), 3,71 (s, 3H); LCMS(m/z) 310,1 [M+H]+.

Ejemplo 94. 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo

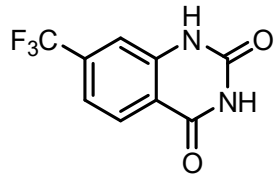


[1251] A una solución de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (30 mg, 0,085 mmol) en DMF (423 μL) se adicionaron cianuro de zinc (19,89 mg, 0,169 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (19,57 mg, 0,017 mmol), y la mezcla se trató en un reactor de microondas por 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 7H), 3,65 (s, 3H); LCMS(m/z) 301,2 [M+H]+.

Ejemplo 95. N-metil-N-fenil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

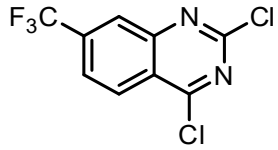


(Paso 1) Síntesis de 7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona



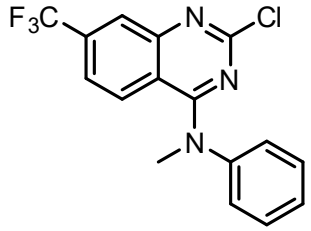
[1252] Una mezcla de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (5 g, 29,1 mmol) y urea (6,13 g, 102 mmol) se agitó durante la noche a 200 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los sólidos resultantes se recogieron y lavaron con agua para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-dicloro-7-(trifluorometil)quinazolina



[1253] Una mezcla de 7-(trifluorometil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 2,17 mmol) y tricloruro de fosforilo (833 mg, 5,43 mmol) se agitó por 6 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Hielo-agua se adicionó al residuo, y los sólidos resultantes se recogieron y lavaron con agua para dar el producto deseado. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

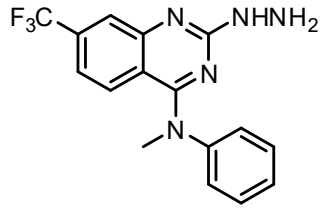
(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-N-metil-N-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-4-amina



[1254] A una solución de 2,4-dicloro-7-(trifluorometil)quinazolina (130 mg, crudo) en DMF (2,4 mL) se adicionaron hidruro de sodio (11,68 mg, 0,487 mmol) y N-metilanilina (52,2 mg, 0,487 mmol), y la mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se

concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 338,03 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 2-hidrazinil-N-metil-N-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-4-amina

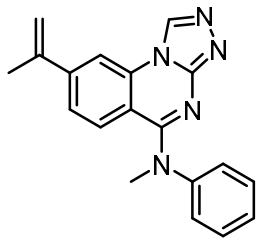


[1255] A una solución de 2-cloro-N-metil-N-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-4-amina (171 mg, crudo) en EtOH (2,5 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (50,7 mg, 1,013 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso. LCMS(m/z) 334,13 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de N-metil-N-fenil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1256] Una mezcla de 2-hidrazinil-N-metil-N-fenil-7-(trifluorometil)quinazolin-4-amina (162 mg, crudo) y trietoximetano (224 mg, 1,519 mmol) se agitó por 2 h a 90 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) y HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,70 (s, 1H), 8,75 (dt, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 3,79 (s, 3H); LCMS(m/z) 344,2 [M+H]+.

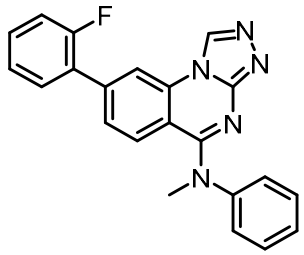
Ejemplo 96. N-metil-N-fenil-8-(prop-1-en-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1257] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (25 mg, 0,071 mmol), K_3PO_4 (17,98 mg, 0,085 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7,92 mg, 0,035 mmol), triciclohexilfosfina (19,79 mg, 0,071 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11,86 mg, 0,071 mmol) en dioxano/agua (0,35 mL) se calentó a 67 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si,

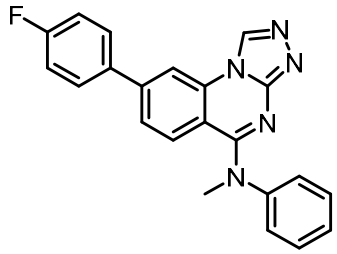
$CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,54 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,16 (m, 7H), 5,65 – 5,64 (m, 1H), 5,33 – 5,32 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,20 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 3H); LCMS(m/z) 316,2 [M+H]+.

Ejemplo 97. 8-(2-fluorofenil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1258] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (23,97 mg, 0,113 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,54 mg, 0,011 mmol), triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido (2-fluorofenil)borónico (15,80 mg, 0,113 mmol) en dioxano/agua (0,28 ml) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,49 (s, 1H), 8,31 (q, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 3H), 7,36 – 7,17 (m, 7H), 3,66 (s, 3H); LCMS(m/z) 370,3 [M+H]+.

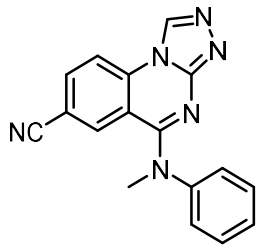
Ejemplo 98. 8-(4-fluorofenil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1259] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (23,97 mg, 0,113 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,54 mg, 0,011 mmol), triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido (4-fluorofenil)borónico (19,75 mg, 0,141 mmol) en dioxano/agua (0,28 ml) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 -

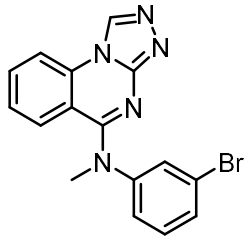
9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,54 (s, 1H), 8,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,25 – 7,17 (m, 2H), 3,66 (s, 3H); LCMS(m/z) 370,3 [M+H]+.

Ejemplo 99. 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo

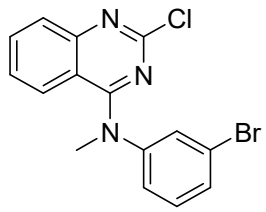


[1260] Una mezcla de 7-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 62) (20 mg, 0,056 mmol), cianuro de zinc (13,26 mg, 0,113 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (13,05 mg, 0,011 mmol) en dioxano/agua (0,35 mL) se calentó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,47 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 3H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 301,2.

Ejemplo 100. N-(3-bromofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de *N*-(3-bromofenil)-2-cloro-*N*-metilquinazolin-4-amina



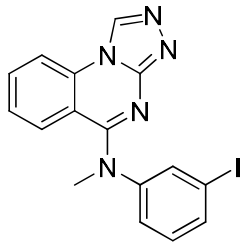
[1261] A una mezcla agitada de 2,4-dicloroquinazolina (1,0 g, 5,02 mmol) y 3-bromo-*N*-metilanilina (0,96 mL, 7,54 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,402 g, 10,05 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 5 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción

se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 19% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 348,34 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de *N*-(3-bromofenil)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina

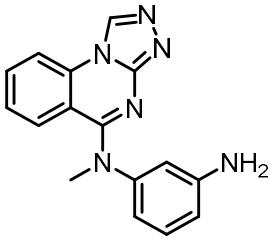
[1262] A una solución agitada de *N*-(3-bromofenil)-2-cloro-*N*-metilquinazolin-4-amina (0,1 g, 0,29 mmol) en tolueno (3 mL) se adicionó hidrazida fórmica (0,034 g, 0,57 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 120 °C por 78 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,5, 6,3, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (ddt, J = 8,8, 4,0, 2,4 Hz, 4H), 3,55 (s, 3H); LCMS(m/z) 354,1 [M+H]+.

Ejemplo 101. *N*-(3-yodofenil)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina



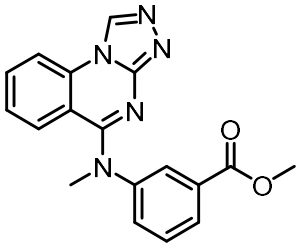
[1263] A una solución agitada de 3-yodo-*N*-metilanilina (0,228 g, 0,98 mmol) en THF (5 mL) se adicionó LDA (0,36 mL, 0,73 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,1 g, 0,49 mmol) a 0 °C se adicionó, y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano, y seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 8,5, 5,5, 3,1 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (dq, J = 4,8, 1,6, 1,1 Hz, 3H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); LCMS(m/z) 402,0 [M+H]+.

Ejemplo 102. *N*1-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)-*N*1-metilbenceno-1,3-diamina

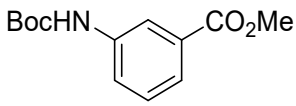


[1264] A una solución agitada de *N*-metil-*N*-(3-nitrofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina (Ejemplo 88) (0,350 g, 1,09 mmol) en EtOH/agua (20 mL, 1:1) se adicionaron zinc (0,715 g, 10,94 mmol) y NH_4Cl (0,585 g, 10,94 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó por 16 h a la misma temperatura. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 5 % / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,11 – 6,93 (m, 1H), 6,51 – 6,35 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 3,47 (s, 3H); LCMS(m/z) 291,2 [M+H]+.

Ejemplo 103. 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzoato de metilo



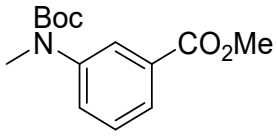
(Paso 1) Síntesis de metil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoato (2)



[1265] A una solución agitada de metil-3-aminobenzoato (10 g, 66,14 mmol) en THF/agua (60 mL, 5:1) se adicionaron bicarbonato de sodio (11,11 g, 132,27 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,42 g, 66,14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto

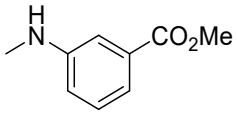
crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 18% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 252,11 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)benzoato de metilo



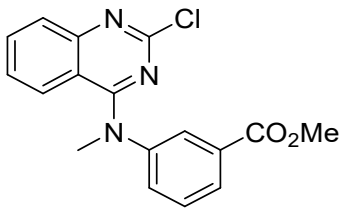
[1266] A una solución agitada de metil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)benzoato (12,3 g, 48,96 mmol) en DMF (120 mL) se adicionó 60% hidruro de sodio (1,95 g, 48,96 mmol) y yoduro de metilo (3,65 mL, 58,76 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 266,21 [M+H]+.

(Paso 3) Síntesis de 3-(metilamino)benzoato de metilo



[1267] A una solución agitada de 3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)benzoato de metilo (2,0 g, 7,55 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó HCl 4N en 1,4-dioxano (15 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 166,46 [M+H]+.

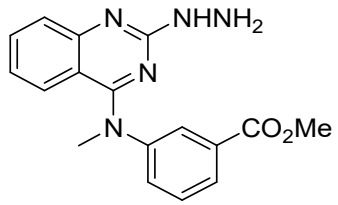
(Paso 4) Síntesis de 3-((2-cloroquinazolin-4-il)(metil)amino)benzoato de metilo



[1268] A una solución agitada de 3-(metilamino)benzoato de metilo (crudo, 0,249 g, 1,50 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó 60% hidruro de sodio (0,048 g, 1,21 mmol) a 0 °C y la mezcla

se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 2,4-dicloroquinazolina (0,2 g, 1,0 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 5 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 328,18 [M+H]+.

(Paso 5) Síntesis de 3-((2-hidrazinilquinazolin-4-il)(metil)amino)benzoato de metilo

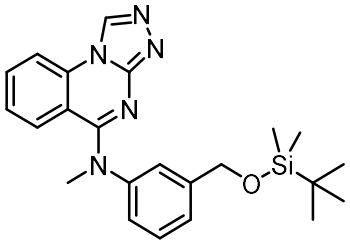


[1269] A una solución agitada de 3-((2-cloroquinazolin-4-il)(metil)amino)benzoato de metilo (0,04 g, 0,12 mmol) en etanol (2 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,006 mL, 0,12 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C por 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo. Los sólidos obtenidos se filtraron y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LC-MS: 324,19 (M+H).

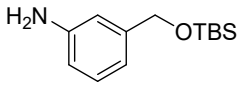
(Paso 6) Síntesis de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzoato de metilo

[1270] La mezcla de 3-((2-hidrazinilquinazolin-4-il)(metil)amino)benzoato de metilo (0,035 g, 0,11 mmol) y ortoformiato de trietilo (2 mL) se calentó a 80 °C por 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,94 – 7,66 (m, 3H), 7,70 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,13 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H); LCMS(m/z) 334,2 [M+H]+.

Ejemplo 104. N-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

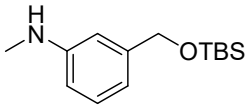


(Paso 1) Síntesis de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina



[1271] A una solución de (3-aminofenil)metanol (1,0 g, 8,12 mmol) en DMF (10 mL) se adicionaron imidazol (0,828 g, 12,18 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min, seguido por la adición de cloruro de terc-butildimetilsililo (1,34 g, 8,93 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 15% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS: 238,57 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-metilanilina

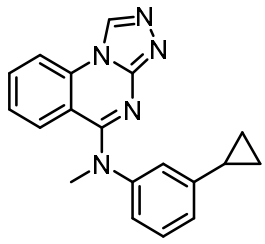


[1272] A una solución agitada de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina (0,5 g, 2,11 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionaron 37% formaldehído (0,28 mL, 3,16 mmol) y metóxido de sodio (0,228 g, 4,22 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a 50 °C por 4 h, seguido por la adición de borohidruro de sodio (0,159 g, 4,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 30% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LC-MS: 252,72 (M+H).

(Paso 3) Síntesis de N-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

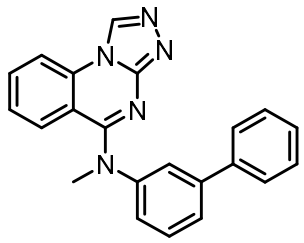
[1273] A una solución agitada de 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-N-metilanilina (0,22 g, 0,88 mmol) en THF (6 mL) se adicionó LDA (0,65 mL, 1,31 mmol, 2,0M en THF) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,214 g, 1,05 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con una solución sat. de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% / éter de petróleo para dar el producto deseado: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,35 – 8,23 (m, 1H), 7,79 (ddt, J = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 24,6, 7,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,11 (m, 5H), 4,55 (d, J = 87,9 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,35 – 3,25 (m, 9H), -0,05 (d, J = 5,8 Hz, 6H); LCMS(m/z) 420,2 [M+H]+.

Ejemplo 105. N-(3-Ciclopropilfenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



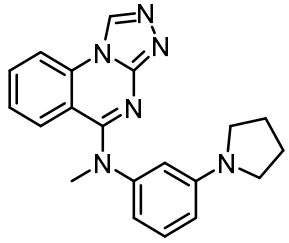
[1274] A una solución agitada de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (0,140 g, 0,35 mmol) en una mezcla de tolueno y agua (7,5 mL, 4:1) se adicionaron ácido ciclopropilborónico (0,060 g, 0,70 mmol) y fosfato de potasio (0,222 g, 1,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 min, seguido por la adición de triciclohexilfosfina (0,019 g, 0,07 mmol) y acetato de paladio (II) (0,004 g, 0,02 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,15 (m, 3H), 7,08 – 6,84 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,96 – 1,74 (m, 1H), 1,00 – 0,79 (m, 2H), 0,71 – 0,54 (m, 2H); LCMS(m/z) 316,2 [M+H]+.

Ejemplo 106. N-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1275] La mezcla agitada de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (0,02 g, 0,05 mmol), carbonato de sodio (0,011 g, 0,11 mmol) y ácido fenilborónico (0,008 g, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano/agua (4 mL, 1:1) se desoxigenó con argón durante 10 min, seguido por la adición de trifenilfosfina (0,0026 g, 0,009 mmol) y acetato de paladio (II) (0,0005 g, 0,002 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 3H), 7,57 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,13 (m, 7H), 3,62 (s, 3H); LCMS(m/z) 352,2 [M+H]+.

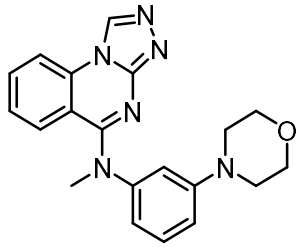
Ejemplo 107. N-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1276] A una solución agitada de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (0,1 g, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se adicionaron pirrolidina (0,03 mL, 0,37 mmol) y Na*t*OBu (0,048 g, 0,49 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 min. Cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2′,4′, 6′-triisopropil-1,1′-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (BrettphosPd-G1, 0,04 g, 0,05 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenil (RuPhos, 0,035 g, 0,07 mmol) se adicionaron a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 100 °C por 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de

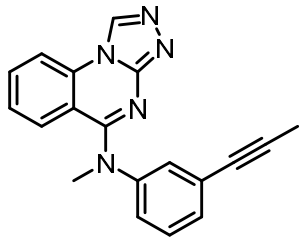
un lecho de Celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 4% / diclorometano, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,45 – 8,12 (m, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,59 – 6,10 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,21 – 3,00 (m, 4H), 2,11 – 1,78 (m, 4H); LCMS(m/z) 345,3 [M+H]+.

Ejemplo 108. N-metil-N-(3-morfolinofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



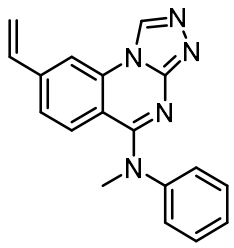
[1277] A una solución agitada de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (0,1 g, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se adicionaron morfolina (0,032 g, 0,37 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,048 g, 0,49 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 min, seguido por la adición de Cloro[2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2′,4′, 6′-triisopropil-1,1′-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (BrettphosPd-G1, 0,04 g, 0,05 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenil (RuPhos, 0,035 g, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C por 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,75 – 6,61 (m, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 3,11 – 2,98 (m, 4H); LCMS(m/z) 361,2 [M+H]+.

Ejemplo 109. N-metil-N-(3-(prop-1-en-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



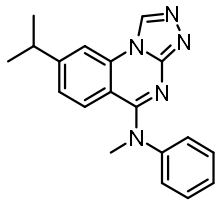
[1278] A una solución agitada de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (0,03 g, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se adicionó trietilamina (0,01 mL, 0,07 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 min, seguido por la adición de acetato de paladio (II) (0,003 g, 0,01 mmol), trifenilfosfina (0,018 g, 0,07 mmol) y yoduro de cobre (0,003 g, 0,014 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con gas prop-1-ino por 10 min, luego se trató en un reactor microondas a 120 °C por 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,42 – 8,25 (m, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,5, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,23 (m, 6H), 3,53 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LCMS(m/z) 314,2 [M+H]+.

Ejemplo 110. N-metil-N-fenil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



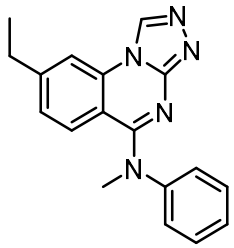
[1279] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (50 mg, 0,141 mmol), K_3PO_4 (47,5 mg, 0,423 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32,6 mg, 0,028 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (43,5 mg, 0,282 mmol) en BuOH (0,71 ml) se calentó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,07 (m, 5H), 6,80 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H); LCMS(m/z) 302,2 [M+H]+.

Ejemplo 111. 8-Isopropil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



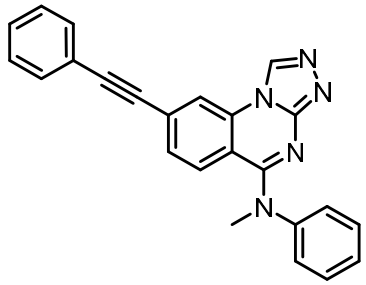
[1280] A una solución de N-metil-N-fenil-8-(prop-1-en-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 96) (20 mg, 0,063 mmol) en EtOH (0,32 mL) se adicionó Pd/C (7 mg, 0,066 mmol), y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) al producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,33 – 7,12 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,01 (m, J = 6,9 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H); LCMS(m/z) 318,2 [M+H]+.

Ejemplo 112. 8-Etil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1281] A una solución de N-metil-N-fenil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 110) (20 mg, 0,066 mmol) en EtOH (0,33 mL) se adicionó Pd/C (7 mg), y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,11 (m, 4H), 7,00 (dq, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 3,66 – 3,54 (m, 3H), 2,82 – 2,71 (m, 2H), 1,26 (td, J = 7,7, 0,8 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304,2 [M+H]+.

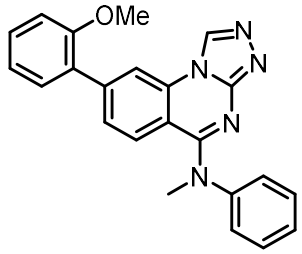
Ejemplo 113. N-metil-N-fenil-8-(feniletinil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1282] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (15 mg, 0,042 mmol), etinilbenceno (6,49 mg, 0,064 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,07 mg, 0,042 mmol) en acetonitrilo (0,21 mL) se calentó a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción

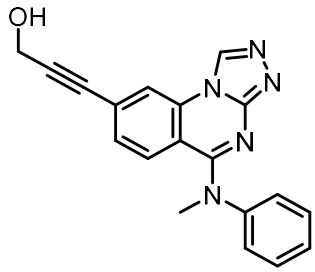
se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 0-20%), y HPLC-preparativo (condición general) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 5H), 7,33 – 7,13 (m, 5H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 376,3 [M+H]+.

Ejemplo 114. 8-(2-Metoxifenil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

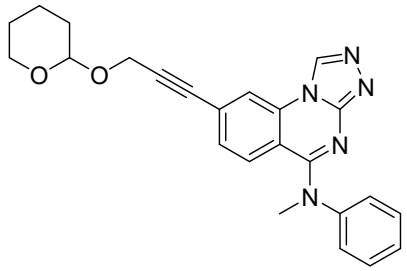


[1283] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (36,0 mg, 0,169 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,54 mg, 0,011 mmol), triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido (2-metoxifenil)borónico (21,45 mg, 0,141 mmol) en dioxano/agua (0,28 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,01 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,34 – 7,20 (m, 6H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); LCMS(m/z)382,3 [M+H]+.

Ejemplo 115. 3-(5-(Metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)prop-2-en-1-ol



(Paso 1)Síntesis de N-metil-N-fenil-8-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etinil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

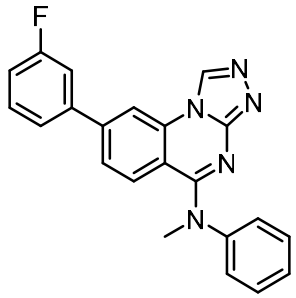


[1284] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (15 mg, 0,042 mmol), $PdCl_2$(dppf) (6,20 mg, 8,47 μmol), trietilamina (17,14 mg, 0,169 mmol), 2-(prop-2-en-1-iloxi)tetrahidro-2H-pirano (17,81 mg, 0,127 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,613 mg, 8,47 μmol) en DMF (0,21 mL) se trató en un reactor de microondas por 2 h a 80°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 414,28 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 3-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)prop-2-en-1-ol

[1285] Una mezcla de N-metil-N-fenil-8-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etinil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (12 mg, 0,029 mmol) y 2N HCl aq. (1 mL) se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2N ac. y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 8 : 2) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,13 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,51 (td, J = 10,8, 9,5, 4,3 Hz, 3H), 7,34 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); LCMS(m/z) 330,2 [M+H]+.

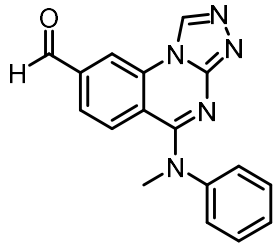
Ejemplo 116. 8-(3-Fluorofenil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1286] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (23,97 mg, 0,113 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,54 mg, 0,011 mmol), triciclohexilfosfina (3,17 mg, 0,011 mmol) y ácido (4-fluorofenil)borónico (19,75 mg, 0,141 mmol) en dioxano/agua (0,28 m l) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando

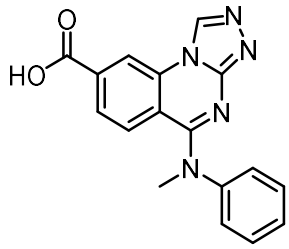
un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,27 (m, 8H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,13 (tdd, J = 8,3, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H); LCMS(m/z) 370,3 [M+H]+.

Ejemplo 117. 5-(Metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído



[1287] A una solución de N-metil-N-fenil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 110) (50 mg, 0,166 mmol) en acetona/agua (1:1, 0,83 mL) se adicionaron óxido de osmio (VIII) (8,44 mg, 0,033 mmol) y periodato de sodio (42,6 mg, 0,199 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó con HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,49 (s, 1H), 7,44 (td, J = 6,9, 6,5, 1,6 Hz, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 6H), 5,61 (s, 1H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 304,2 [M+H]+.

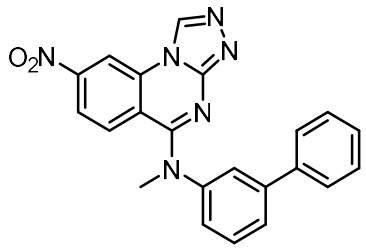
Ejemplo 118. ácido 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carboxílico



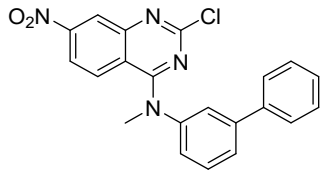
[1288] Una mezcla de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo (Ejemplo 94) (50 mg, 0,166 mmol) y ácido sulfúrico (2 mL, 0,166 mmol) se calentó a 80 °C por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se neutralizó con 4N NaOH aq. La mezcla se concentró al vacío. DMSO se adicionó a la mezcla, y los sólidos resultantes se filtraron. El filtrado se purificó mediante HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR

(Metanol-d_4) δ 9,52 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,27 (m, 6H), 3,69 (s, 3H); LCMS(m/z) 320,2 [M+H]+.

Ejemplo 119. N-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

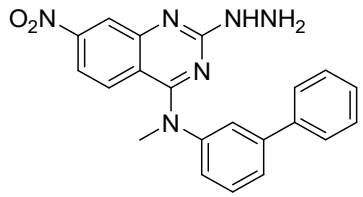


(Paso 1) Síntesis de N-(bifenil-3-il)-2-cloro-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina



[1289] A una solución de N-metilbifenil-4-amina (22,9 mg, 0,125 mmol) en DMF (0,62 mL) se adicionaron 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (30,5 mg, 0,125 mmol) y hidruro de sodio (3 mg, 0,125 mmol), y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó con Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 391,18 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(bifenil-3-il)-2-hidrazinil-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina

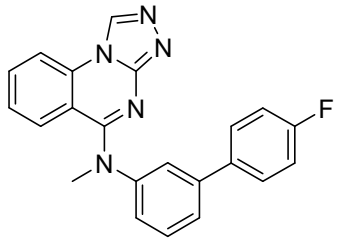


[1290] Una mezcla de N-(bifenil-3-il)-2-cloro-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina (crudo, 61 mg, 0,156 mmol) y hidrato de hidrazina (15,63 mg, 0,312 mmol) en EtOH (0,78 mL) se agitó a temperatura ambiente a 50 °C a por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 387,23 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de N-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

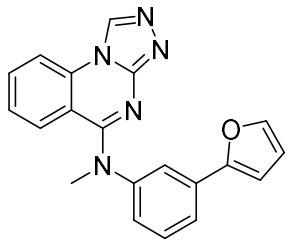
[1291] Una mezcla de N-(bifenil-3-il)-2-hidrazinil-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina (crudo, 62 mg, 0,160 mmol) y trietoximetano (71,3 mg, 0,481 mmol) se calentó a 95 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,33 (m, 9H), 7,17 (ddd, J = 7,8, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); LCMS(m/z) 397,3 [M+H]+.

Ejemplo 120. N-(4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



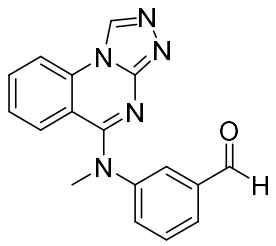
[1292] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (13,08 mg, 0,093 mmol), K_3PO_4 (23,81 mg, 0,112 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 7,48 μmol) y triciclohexilfosfina (2,097 mg, 7,48 μmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 5H), 7,32 (dq, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,08 (m, 4H), 3,73 (s, 3H); LCMS(m/z) 370,3 [M+H]+.

Ejemplo 121. N-(3-(Furan-2-il)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



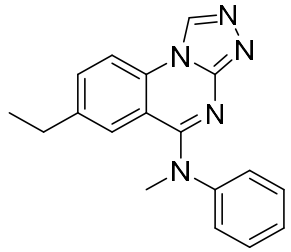
[1293] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,10 mg, 0,0075 mmol), y ácido furan-2-ilborónico (6,27 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,89 – 7,76 (m, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,41 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H); LCMS(m/z) 342,2 [M+H]+.

Ejemplo 122. 3-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzaldehído

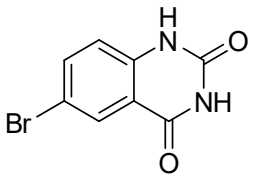


[1294] A una solución agitada de (3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)fenil)metanol (Ejemplo 83) (0,06 g, 0,19 mmol) en diclorometano (6 mL) se adicionó óxido de manganeso (IV) (0,173 g, 1,97 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,41 – 8,17 (m, 1H), 7,91 – 7,71 (m, 3H), 7,69 – 7,54 (m, 2H), 7,38 – 7,21 (m, 2H), 3,60 (s, 3H); LCMS(m/z) 304,1 [M+H]+.

Ejemplo 123. 7-Etil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

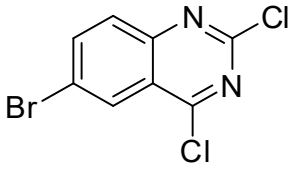


(Paso 1) Síntesis de 6-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



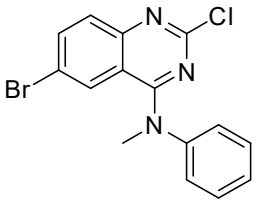
[1295] Una mezcla agitada de ácido 2-amino-5-bromobenzoico (2,0 g, 9,26 mmol) y urea (5,5 g, 92,59 mmol) se calentó a 150 °C por 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se agitó por 5 min. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron bajo vacío para dar el producto crudo. El compuesto crudo se trituró con ácido acético glacial para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 241,07 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina



[1296] A una solución de 6-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,7 g, 7,08 mmol) en oxicloruro de fósforo (6,62 mL, 70,83 mmol) se adicionó N, N-diisopropiletilamina (1,85 mL, 10,62 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 120 °C por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua, y se recogieron los sólidos resultantes. Los sólidos se disolvieron en diclorometano, y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 277,15 [M+H]+.

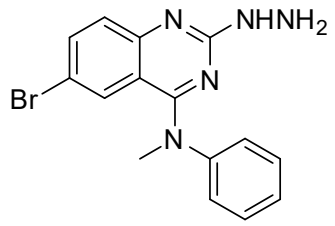
(Paso 3) Síntesis de 6-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1297] A una solución de N-metilanilina (0,2 mL, 1,81 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,072 g, 1,81 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (0,5 g, 1,81 mmol) a 0 °C. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por

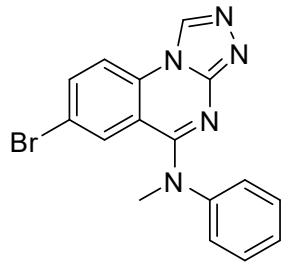
cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 15% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 348,27 [M+H]+.

(Paso 4) Síntesis de 6-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1298] A una solución de 6-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (1 g, 2,87 mmol) en EtOH (15 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,28 mL, 5,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 346,10 [M+H]+.

(Paso 5) Síntesis de 7-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina



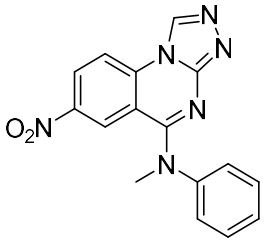
[1299] Una mezcla de 6-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (0,9 g, 2,62 mmol) y ortoformiato de trietil (1,3 mL, 7,87 mmol) se calentó a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se agitó por pocos minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron bajo vacío para dar el producto crudo. El compuesto crudo se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 354,13 [M+H]+.

(Paso 6) Síntesis de 7-etil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

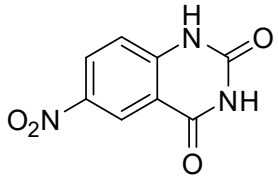
[1300] A una solución de 7-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina (0,05 g, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano/agua (5 mL, 4:1) se adicionó ácido etilborónico (0,026 g, 0,35 mmol) y fosfato de potasio (0,090 g, 0,42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de triciclohexilfosfina (0,04 g, 0,14 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,006 g, 0,03 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se trató en un reactor de microondas a 110 °C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo

con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,38 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 304,3 [M+H]+.

Ejemplo 124. N-Metil-7-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

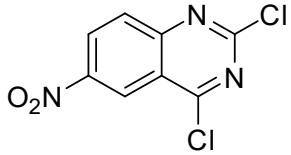


(Paso 1) Síntesis de 6-Nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



[1301] Una mezcla de ácido 2-amino-5-nitrobenzoico (4,0 g, 21,98 mmol) y urea (13,18 g, 219,78 mmol) se calentó a 150 °C por 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua, y se agitó por 5 min. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron bajo vacío para dar el producto crudo. El compuesto crudo se trituró con ácido acético glacial para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 208,06 [M+H]+.

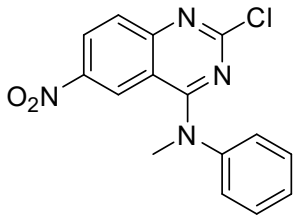
(Paso 2) Síntesis de 2,4-Dicloro-6-nitroquinazolina



[1302] A una solución de 6-nitroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,5 g, 7,24 mmol) en oxicloruro de fósforo (6,94 mL, 72,46 mmol) se adicionó N, N-diisopropiletilamina (1,89 mL, 10,87 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 120 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó

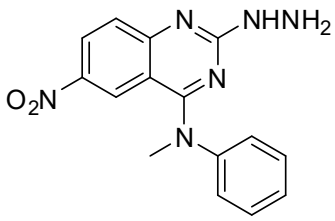
por cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para dar el producto deseado.

(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-*N*-metil-6-nitro-*N*-fenilquinazolin-4-amina



[1303] A una solución de N-metilanilina (0,132 g, 1,23 mmol) en DMF (8 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,050 g, 1,23 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente, seguido por la adición de 2,4-dicloro-6-nitroquinazolina (0,3 g, 1,23 mmol) a 0 °C. La mezcla luego se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hielo-agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, y se eluyó con acetato de etilo al 20% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 315,15 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 2-Hidrazinil-*N*-metil-6-nitro-*N*-fenilquinazolin-4-amina



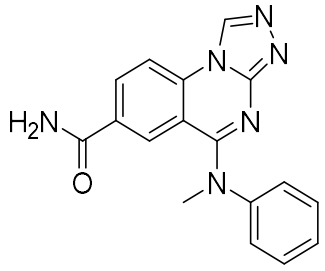
[1304] A una solución de 2-cloro-*N*-metil-6-nitro-*N*-fenilquinazolin-4-amina 4 (0,38 g, 1,21 mmol) en EtOH (10 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,12 mL, 2,42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 311,01 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de N-metil-7-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

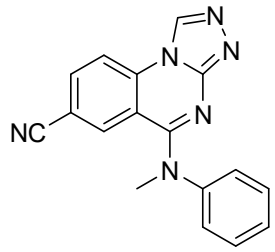
[1305] Una mezcla de 2-hidrazinil-*N*-metil-6-nitro-*N*-fenilquinazolin-4-amina (0,3 g, 0,97 mmol) y ortoformiato de trietil (1 mL, 5,80 mmol) se agitó a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se agitó por pocos minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron bajo vacío para dar el producto crudo. El compuesto crudo se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,58 (dd, J

= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 3,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 321,1 [M+H]+.

Ejemplo 125. 5-(Metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carboxamida



(Paso 1) Síntesis de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carbonitrilo



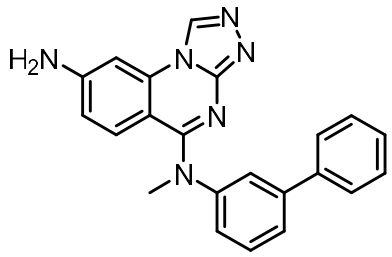
[1306] A una solución de 7-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina (0,1 g, 0,28 mmol) en DMF (4 mL) se adicionaron cianuro de zinc (0,166 g, 1,42 mmol) y polvo de zinc (0,055 g, 0,84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,065 g, 0,06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se trató en un reactor microondas a 110 °C por 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 301,31 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carboxamida

[1307] A una solución de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carbonitrilo (0,1 g, 0,33 mmol) en MeOH (5 mL) se adicionaron cloruro de níquel (ii) hexahidrato (0,031 g, 0,13 mmol) y borohidruro de sodio (0,177 g, 4,66 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con 10% metanol/diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano,

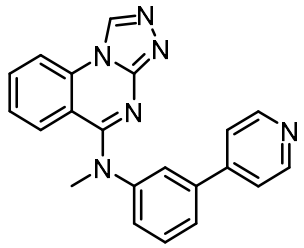
seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,27 (m, 5H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 3,55 (s, 3H); LCMS(m/z) 319,3 [M+H]+.

Ejemplo 126. N5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



[1308] A una solución de N-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 119) (23 mg, 0,058 mmol) en EtOH (0,29 ml) se adicionó Pd/C (6,17 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,19 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 5H), 7,43 (ddd, J = 7,7, 6,9, 1,3 Hz, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,8, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 367,3 [M+H]+.

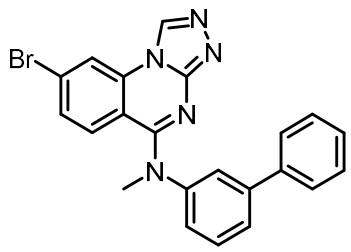
Ejemplo 127. N-Metil-N-(3-(piridin-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



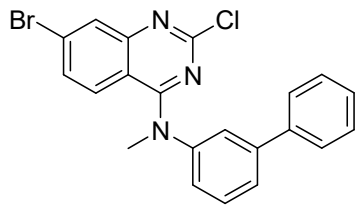
[1309] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (4,60 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (7,94 mg, 0,037 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8,39 mg, 0,037 mmol) y triciclohexilfosfina (10,48 mg, 0,037 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,99 (s, 1H), 8,80 – 8,73 (m, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 2H), 7,91 – 7,81 (m, 1H), 7,68 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H),

7,46 – 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H); LCMS(m/z) 353,3 [M+H]+.

Ejemplo 128. N-([1,1'-Bifenil]-3-il)-8-bromo-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

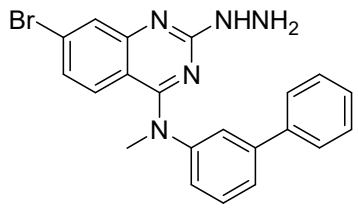


(Paso 1) Síntesis de N-(bifenil-3-il)-7-bromo-2-cloro-N-metilquinazolin-4-amina



[1310] A una solución de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (291 mg, 1,049 mmol) en DMF (5 mL) se adicionaron N-metilbifenil-4-amina (183 mg, 0,999 mmol) y hidruro de sodio (23,96 mg, 0,999 mmol). La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 424,13 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(bifenil-3-il)-7-bromo-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina

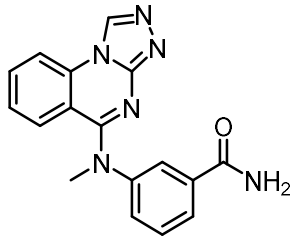


[1311] Una mezcla de N-(bifenil-3-il)-7-bromo-2-cloro-N-metilquinazolin-4-amina (310 mg, crudo) y hidrato de hidrazina (73,1 mg, 1,460 mmol) en EtOH (3,6 mL) se agitó por 3 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 420,18 $[M+H]^+$.

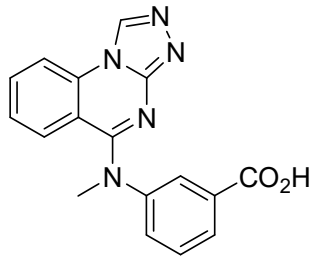
(Paso 3) Síntesis de N-([1,1'-bifenil]-3-il)-8-bromo-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1312] Una mezcla de N-(bifenil-3-il)-7-bromo-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina (256 mg, crudo) y trietoximetano (89 mg, 0,603 mmol) se calentó a 100 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,36 (m, 8H), 7,28 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (ddd, J = 7,8, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H); LCMS(m/z) 432,2/433,2 [M+H]+.

Ejemplo 129. 3-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzamida



(Paso 1) Síntesis de ácido 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzoico



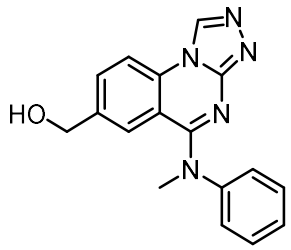
[1313] A una solución agitada de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzoato de metilo (Ejemplo 103) (0,065 g, 0,19 mmol) en THF/agua (4 mL, 1:1) se adicionó hidróxido de litio monohidrato (0,025 g, 0,58 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se acidificó con HCl diluido y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para dar el producto deseado. LCMS: 320,19 (M+H).

(Paso 2) Síntesis de 3-([1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzamida

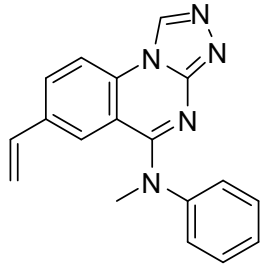
[1314] A una solución agitada de ácido 3-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzoico (0,040 g, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se adicionaron 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio3-óxidohexafluorofosfato (0,095

g, 0,25 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,043 mL, 0,25 mmol) a temperatura ambiente , seguido por la adición de amoníaco 7N en metanol (12 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,47 – 8,23 (m, 1H), 7,92 (brs, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 3H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,38 (brs, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 3,57 (s, 3H); LCMS(m/z) 319,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130. (5-(Metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-7-il)metanol

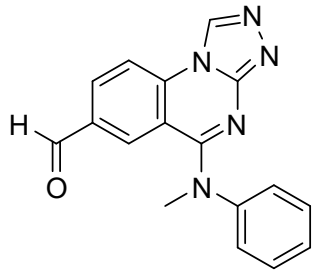


(Paso 1) Síntesis de N-metil-N-fenil-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1315] A una solución agitada de 7-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina (0,5 g, 1,41 mmol) en n-butanol (10 mL) se adicionó 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,48 mL, 2,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desoxigenó con argón durante 10 mins, seguido por la adición de terc-butóxido de potasio (0,475 g, 4,23 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,325 g, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se agitó a 80 °C por 2 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% / diclorometano para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 302,21 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carbaldehído

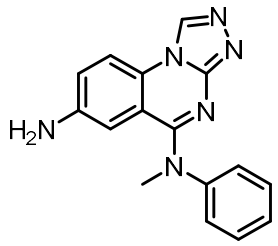


[1316] A una solución de N-metil-N-fenil-7-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (0,5 g, 1,66 mmol) en acetonitrilo/agua (15 mL, 2:1) se adicionaron periodato de sodio (0,426 g, 1,99 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (0,122 g, 0,33 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 304,12 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de (5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-7-il)metanol

[1317] A una solución agitada de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carbaldehído (crudo, 0,480 g, 1,58 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó borohidruro de sodio (0,120 g, 3,17 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua fría y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,17 (m, 4H), 5,13 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H); LCMS(m/z) 306,1 [M+H]+.

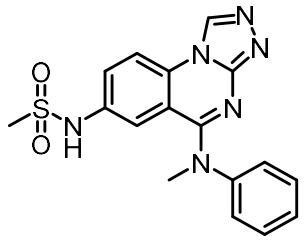
<u>Ejemplo 131. N5-Metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,7-diamina</u>



[1318] A una solución de N-metil-7-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 124) (0,2 g, 0,62 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó Pd/ C (0,04 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H2 por 3 h. La mezcla de reacción se filtró a

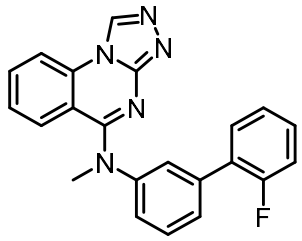
través de un lecho de Celita y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,44 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 2H), 7,28 – 7,11 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); LCMS(m/z) 291,1 [M+H]+.

Ejemplo 132. *N*-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-7-il)metanosulfonamida



[1319] A una solución agitada de N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,7-diamina (Ejemplo 131) (0,08 g, 0,27 mmol) en THF (5 mL) se adicionaron trietilamina (0,058 mL, 0,41 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,032 mL, 0,41 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 24 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,94 (brs, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); LCMS(m/z) 369,1 [M+H]+.

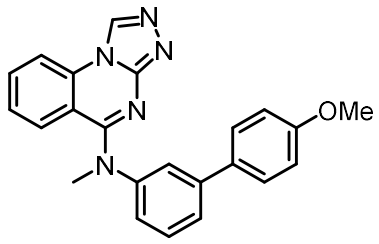
Ejemplo 133. N-(2'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1320] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K3PO4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 7,48 µmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 7,48 µmol), y ácido (1H-pirazol-4-il)borónico (6,28 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,20 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se

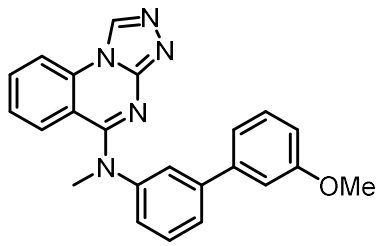
sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,3, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,20 – 7,08 (m, 4H), 3,72 (s, 3H); LCMS(m/z) 370,3 [M+H]+.

Ejemplo 134. N-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



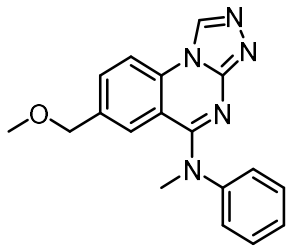
[1321] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-metoxifenil)borónico (8,52 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 7,88 – 7,77 (m, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 5H), 7,33 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H); LCMS(m/z) 382,3 [M+H]+.

Ejemplo 135. N-(3'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



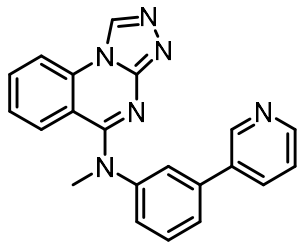
[1322] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido pirimidin-5-ilborónico (6,95 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,20 ml) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,2, 2,8, 1,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); LCMS(m/z) 382,3 [M+H]+.

Ejemplo 136. 7-(Metoximetil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



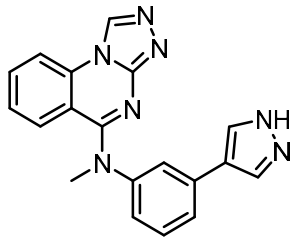
[1323] A una solución agitada de (5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-7-il)metanol (Ejemplo 130) (0,150 g, 0,49 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó 60% hidruro de sodio (0,023 g, 0,59 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 10 mins a temperatura ambiente, seguido por la adición de yoduro de metilo (0,036 mL, 0,59 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,95 (s, 3H); LCMS(m/z) 320,4 [M+H]+.

Ejemplo 137. N-metil-N-(3-(piridin-3-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1324] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido pirimidin-5-ilborónico (6,95 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 7,9, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H); LCMS(m/z) 353,3 [M+H]+.

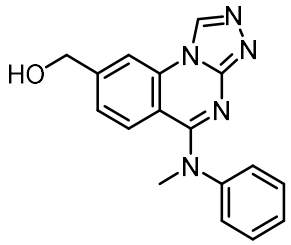
Ejemplo 138. N-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1325] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K3PO4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (1H-pirazol-4-il)borónico (6,28 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,90 – 7,74 (m, 3H), 7,65 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,39 (dd, J =

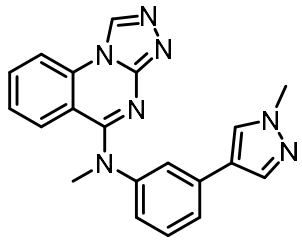
7,7, 0,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,2, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H); LCMS(m/z) 342,3 [M+H]+.

Ejemplo 139. (5-(Metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol



[1326] A una solución de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (Ejemplo 117) (89 mg, 0,293 mmol) en MeOH (1,48 mL) se adicionó $NaBH_4$ (22,20 mg, 0,587 mmol), y la mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,36 – 7,25 (m, 4H), 7,19 – 7,07 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,65 (s, 3H); LCMS(m/z) 306,2 [M+H]+.

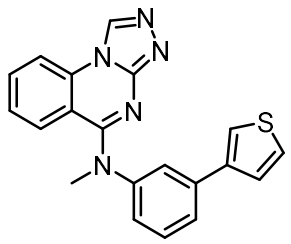
Ejemplo 140. N-metil-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1327] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11,67 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,20 ml) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR

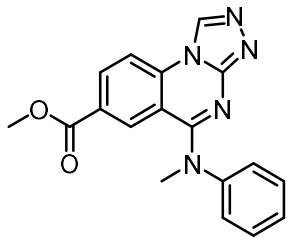
($CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 13,9, 0,8 Hz, 2H), 7,43 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,36 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,01 (dt, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 356,3 [M+H]+.

Ejemplo 141. N-Metil-N-(3-(tiofen-3-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

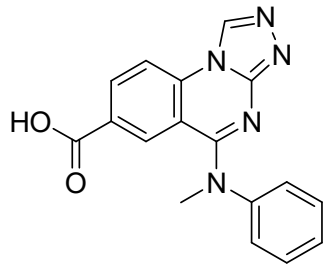


[1328] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K3PO4 (15,87 mg, 0,075 mmol),triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), y ácido tiofen-3-ilborónico (7,18 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 5H), 7,30 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H); LCMS(m/z) 358,2 [M+H]+.

Ejemplo 142. 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carboxilato de metilo



(Paso 1) Síntesis de ácido 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina-7-carboxílico

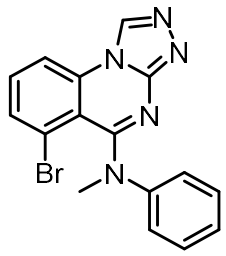


[1329] A una solución agitada de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carbaldehído (0,2 g, 0,66 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó oxona (0,405 g, 1,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para dar el producto deseado. LC-MS: 320,23 (M+H).

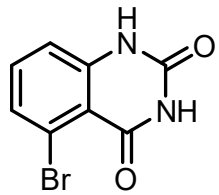
(Paso 2) Síntesis de 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-7-carboxilato de metilo

[1330] A una solución de ácido 5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina-7-carboxílico (0,15 g, 0,47 mmol) en MeOH (6 mL) se adicionó 4N HCl en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C por 3 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 3H); LCMS(m/z) 334,3 [M+H]+.

<u>Ejemplo 143. 6-Bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina</u>

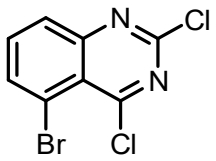


(Paso 1) Síntesis de 5-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



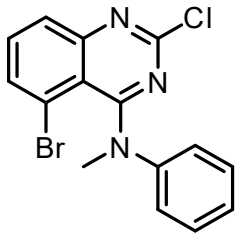
[1331] Una mezcla de ácido 2-amino-6-bromobenzoico (5 g, 23,14 mmol) y urea (13,88 g, 231,37 mmol) se calentó a 150 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se agitó por 30 min. Se recogieron los sólidos resultantes, y los sólidos se trituraron con ácido acético glacial y se lavaron con agua y se secaron al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 241,02 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 5-bromo-2,4-dicloroquinazolina



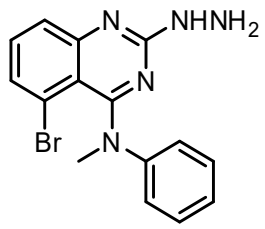
[1332] A una solución agitada de 5-bromoquinazolina-2,4(1H, 3H)-diona (crudo, 3,2 g, 13,33 mmol) en oxicloruro de fósforo (13 ml, 133,33 mmol) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,48 ml, 19,99 mmol) a 0° C y la mezcla se agitó a 110° C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y se agitó durante 30 min. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado. LCMS (m/z) 277,11 $[M+H]^+$.

(Etapa 3) Síntesis de 5-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1333] A una mezcla agitada de N-metilanilina (0,892 g, 8,33 mmol) en DMF (25 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,333 g, 8,33 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, seguido por la adición de 5-bromo-2,4-dicloroquinazolina (crudo, 2,3 g, 8,33 mmol) a 0 °C. La mezcla luego se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 348,15 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 5-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

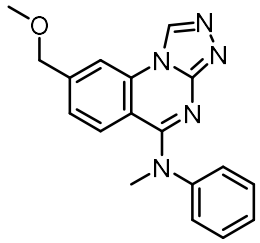


[1334] A una solución agitada de 5-bromo-2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (0,5 g, 1,44 mmol) en EtOH (6 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,14 mL g, 2,87 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 344,36 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de 6-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

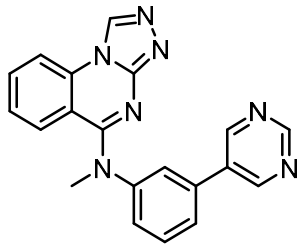
[1335] La mezcla de 5-bromo-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (0,5 g, 1,45 mmol) y ortoformiato de trietil (1,45 mL, 8,72 mmol) se agitó a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 5% / diclorometano y se purificó adicionalmente por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 7,07 – 6,91 (m, 3H), 3,51 (s, 3H); LCMS(m/z) 354,27/356,25 [M+H]+.

Ejemplo 144. 8-(Metoximetil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



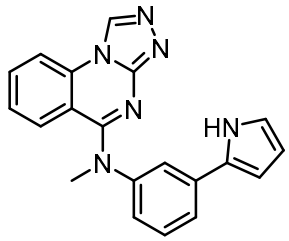
[1336] A una solución de (5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol (Ejemplo 139) (15 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,25 mL) se adicionaron yodometano (8,37 mg, 0,059 mmol) y hidruro de sodio (1,415 mg, 0,059 mmol), y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío, y se purificó mediante HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 3H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (s, 3H); LCMS(m/z) 320,2 [M+H]+.

Ejemplo 145. N-Metil-N-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1337] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido pirimidin-5-ilborónico (6,95 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,66 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 6,80 (td, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 6,55 (ddd, J = 3,9, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,30 – 6,19 (m, 1H), 3,61 (s, 3H); LCMS(m/z) 354,3 [M+H]+.

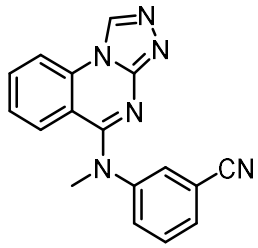
Ejemplo 146. N-(3-(1H-Pirrol-2-il)fenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1338] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K3PO4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol) y ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico (11,83 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se trató en un reactor de microondas a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10,56 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,77 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69

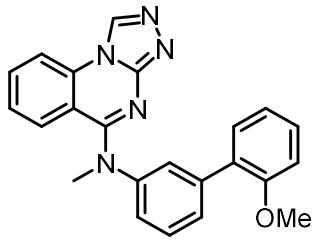
(dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,78 (td, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 6,56 (ddd, J = 3,9, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 6,21 (dt, J = 3,5, 2,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 341,3 [M+H]+.

Ejemplo 147. 3-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)benzonitrilo



[1339] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (20 mg, 0,050 mmol), cianuro de zinc (II) (11,71 mg, 0,100 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,52 mg, 0,010 mmol) en DMF (0,25 mL) se trató en un reactor de microondas a 80 °C por 1 h. Luego se adicionó cianuro de zinc (II) (11,71 mg, 0,100 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11,52 mg, 0,010 mmol), y se trató en un reactor de microondas a 80 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,50 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,63 (ddd, J = 6,2, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 301,2 / 302,2 [M+H]+.

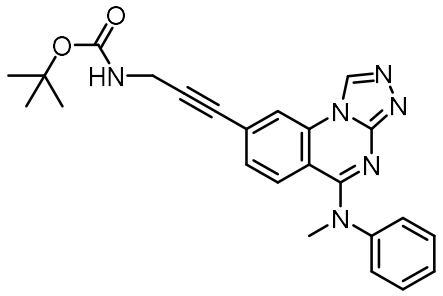
Ejemplo 148. N-(2'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1340] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (2-metoxifenil)borónico

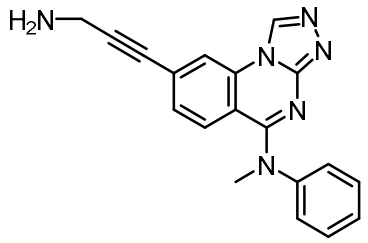
(8,52 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,95 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,98 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 3H); LCMS(m/z) 382,3 [M+H]+.

Ejemplo 149. (3-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo



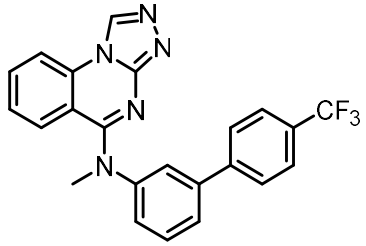
[1341] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (30 mg, 0,085 mmol), $Pd(dppf)_2Cl$ (12,39 mg, 0,017 mmol), trietilamina (25,7 mg, 0,254 mmol), prop-2-en-1-ilcarbamato de terc-butilo (26,3 mg, 0,169 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,23 mg, 0,017 mmol) en acetonitrilo (0,42 mL) se trató en un reactor de microondas a 80°C por 2 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El filtrado se purificó mediante HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); LCMS(m/z) 429,4 [M+H]+.

Ejemplo 150. 8-(3-Aminoprop-1-en-1-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



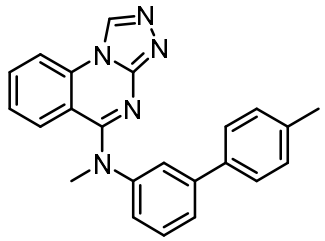
[1342] Una mezcla de (3-(5-(metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)prop-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (Ejemplo 149) (25 mg, 0,058 mmol) y TFA (5 mL) se agitó por 3 h a temperatura ambiente, luego se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. 4N HCl (5 mL) se adicionó al residuo y la solución se agitó por 3 h a temperatura ambiente, luego se agitó por durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,64 (s, 1H), 8,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 3H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); LCMS(m/z) 329,2 [M+H]+.

Ejemplo 151. N-Metil-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



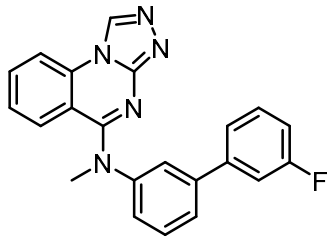
[1343] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (10,65 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 5H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H); LCMS(m/z) 420,3 [M+H]+.

Ejemplo 152. N-Metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1344] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido p-tolilborónico (7,62 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,19 – 8,08 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,19 – 7,16 (m, 3H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS(m/z) 366,3 [M+H]+.

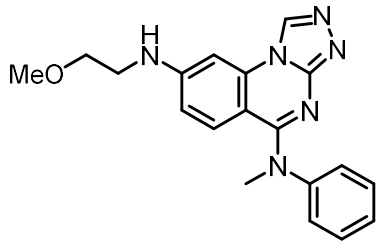
Ejemplo 153. N-(3'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1345] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (10,65 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

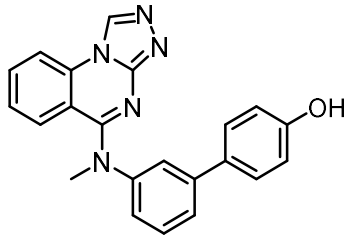
(Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H-NMR (Metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 3H), 7,06 (tdd, J = 8,5, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,76 (dt, J = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H); LCMS(m/z) 370,3 [M+H]+.

Ejemplo 154. N8-(2-Metoxietil)-N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



[1346] A una solución de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (0,28 mL) se adicionaron 2-metoxietan-1-amina (4,24 mg, 0,056 mmol), K_2CO_3 (7,80 mg, 0,056 mmol), $Pd(dba)_3$ (0,056 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (32,7 mg, 0,056 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15), y adicionalmente se purificó mediante HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,04 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 1H), 6,40 (ddd, J = 9,3, 2,4, 0,7 Hz, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 5H), 3,41 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H); LCMS(m/z) 349,3 [M+H]+.

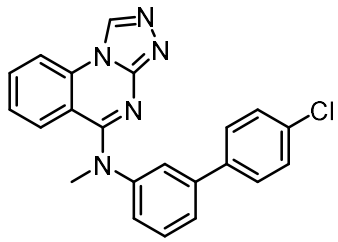
Ejemplo 155. 3'-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-ol



[1347] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-hidroxifenil)borónico (7,74 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en

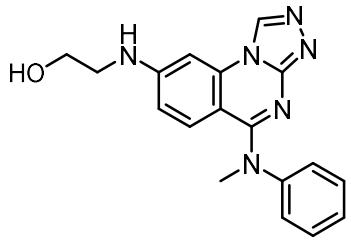
MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 3H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,83 – 6,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS(m/z) 368,3 [M+H]+.

Ejemplo 156. N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1348] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-clorofenil)borónico (8,77 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1H), 8,26 – 8,08 (m, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 4H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,28 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H); LCMS(m/z) 386,3 [M+H]+.

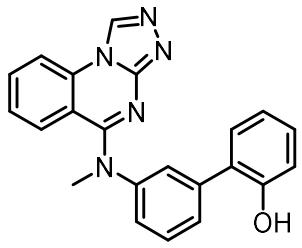
Ejemplo 157. 2-((5-(Metil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)amino)etanol



[1349] A una solución de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (0,42 mL) se adicionaron 2-aminoetan-1-ol

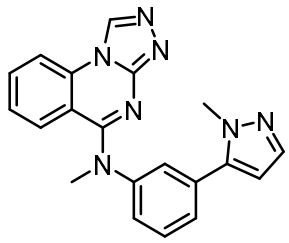
(6,21 mg, 0,102 mmol), K_2CO_3 (17,56 mg, 0,127 mmol) y $Pd(dba)_3$ (0,085 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15), y adicionalmente se purificó mediante HPLC-preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,37 (d, J = 5,6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 335,3 [M+H]+.

Ejemplo 158. 3'-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-2-ol



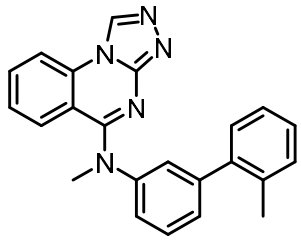
[1350] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (2-hidroxifenil)borónico (7,74 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,25 – 7,05 (m, 4H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H); LCMS(m/z) 368,3 [M+H]+.

Ejemplo 159. N-Metil-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



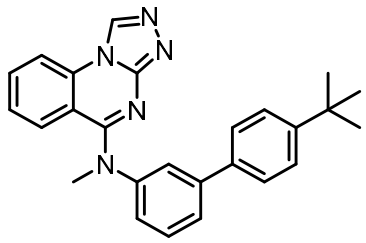
[1351] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11,67 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1H), 8,24 – 8,10 (m, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 4H), 7,33 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,6, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 3H); LCMS(m/z) 356,3 [M+H]+.

Ejemplo 160. N-Metil-N-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



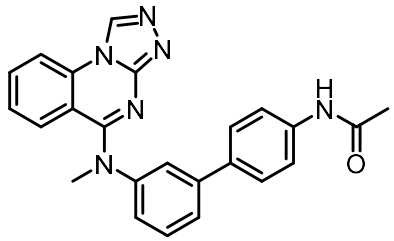
[1352] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido o-tolilborónico (7,62 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,23 – 8,08 (m, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 3H), 7,07 (t, J = 1,9 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LCMS(m/z) 366,3 [M+H]+.

Ejemplo 161. N-(4'-(terc-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-(terc-butil)fenil)borónico (9,98 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1H), 8,23 – 8,09 (m, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,5, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,8, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 4,1, 2,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 6H), 7,29 – 7,11 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,32 (s, 9H); LCMS(m/z) 408,3.

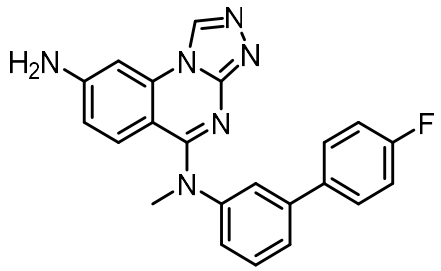
Ejemplo 162. N-(3'-([1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



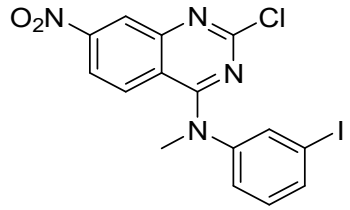
[1353] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (15 mg, 0,037 mmol), K_3PO_4 (15,87 mg, 0,075 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,679 mg, 0,0075 mmol), triciclohexilfosfina (2,097 mg, 0,0075 mmol), y ácido (4-acetamidofenil)borónico (9,98 mg, 0,056 mmol) en dioxano/agua (0,2 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) usando un cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 100 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,50 (ddd, J =

10,8, 5,8, 3,2 Hz, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,24 – 7,13 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); LCMS(m/z) 409,3.

Ejemplo 163. N5-(4'-Fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

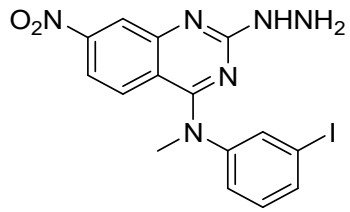


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(3-yodofenil)-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina



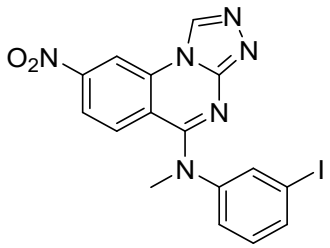
[1354] A una solución de 2-cloro-7-nitroquinazolin-4(3H)-ona (400 mg, 1,639 mmol) en DMF (8,2 mL) se adicionaron 3-yodo-N-metilanilina (382 mg, 1,639 mmol) y hidruro de sodio (39,3 mg, 1,639 mmol), y la mezcla se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 440,99 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2-hidrazinil-N-(3-yodofenil)-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina



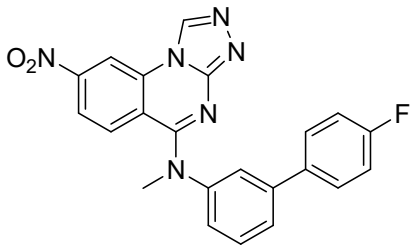
[1355] Una mezcla de 2-cloro-N-(3-yodofenil)-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina (crudo, 256 mg, 0,581 mmol) y hidrato de hidrazina (58,2 mg, 1,162 mmol) en EtOH (2,9 mL) se agitó por 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 437,03 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de N-(3-yodofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1356] Una mezcla de 2-hidrazinil-N-(3-yodofenil)-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina (208 mg, 0,477 mmol) y trietoximetano (5 mL, 0,477 mmol) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 447,04 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de N-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



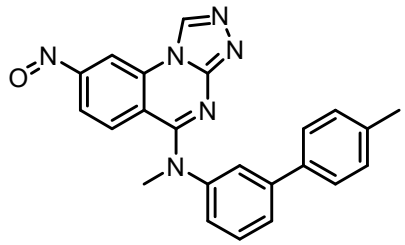
[1357] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (50 mg, 0,112 mmol), triciclohexilfosfina (6,28 mg, 0,022 mmol), K_3PO_4 (47,6 mg, 0,224 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,03 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-fluorofenil)borónico (23,52 mg, 0,168 mmol) en dioxano/agua (0,56 mL) se agitó por 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 415,18 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de N5-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1358] Una mezcla de N-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (crudo, 36 mg) y Pd/C (10 mg) en EtOH (0,43 mL) se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se

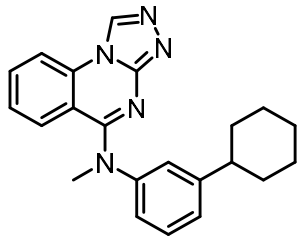
concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 4H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); LCMS(m/z) 385,3.

Ejemplo 164. N-Metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-nitroso-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

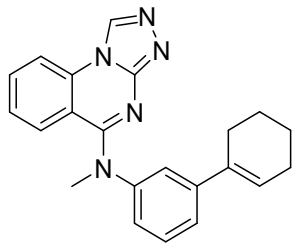


A una solución de N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 179, Paso 1, 41,0 mg, crudo) en EtOH (0,5 mL) se adicionó Pd/C (6 mg), y la suspensión se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 8,05 (s, 1H), 6,21 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,14 (m, 3H), 5,96 – 5,90 (m, 3H), 5,86 (ddd, J = 7,7, 2,2, 1,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 395,3.

Ejemplo 165. N-(3-Ciclohexilfenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de N-(3-ciclohexenilfenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

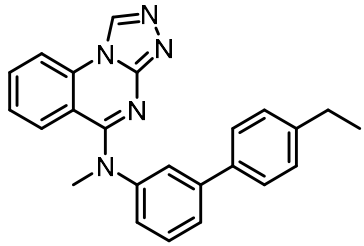


[1359] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (20 mg, 0,050 mmol), triciclohexilfosfina (2,80 mg, 0,010 mmol), K_3PO_4 (21,16 mg, 0,100 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,238 mg, 0,010 mmol) y ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico (9,42 mg, 0,075 mmol) en dioxano/agua (0,25 mL) se trató en un reactor de microondas por 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: 356,18(M+H).

(Paso 2) Síntesis de N-(3-ciclohexilfenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1360] A una solución de N-(3-ciclohexenilfenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (crudo, 31 mg, 0,087 mmol) en EtOH (0,436 mL) se adicionó Pd/C (5 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,09 (ddd, J = 8,4, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,04 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,45 (tt, J = 8,2, 3,6 Hz, 1H), 1,86 – 1,65 (m, 6H), 1,37 – 1,28 (m, 4H); LCMS(m/z) 358,3.

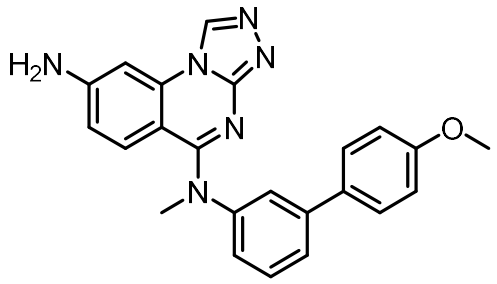
Ejemplo 166. N-(4'-Etil-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



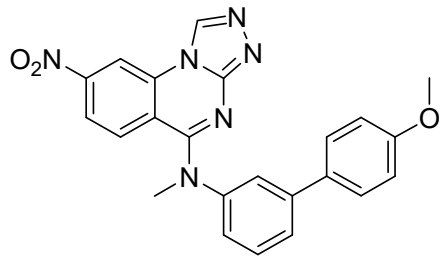
[1361] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 101) (20 mg, 0,050 mmol), triciclohexilfosfina (2,80 mg, 0,010 mmol), K_3PO_4 (21,16 mg, 0,100 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,238 mg, 0,010 mmol) y ácido (4-etilfenil)borónico (11,21 mg, 0,075 mmol) en dioxano/agua (0,25 mL) se trató en un reactor de microondas a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4)

δ 9,40 (s, 1H), 8,18 – 8,05 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,35 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,63 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LCMS (m/z) 380,3.

Ejemplo 167. N5-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



(Paso 1) Síntesis de N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



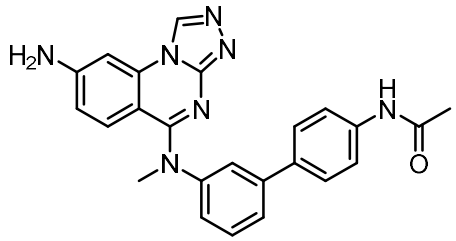
[1362] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina 6 (40 mg, 0,090 mmol), triciclohexilfosfina (5,03 mg, 0,018 mmol), K_3PO_4 (38,1 mg, 0,179 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,03 mg, 0,018 mmol) y ácido (4-metoxifenil)borónico (20,43 mg, 0,134 mmol) en dioxano/agua (0,45 mL) se trató en un reactor de microondas por 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 427,18 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N5-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

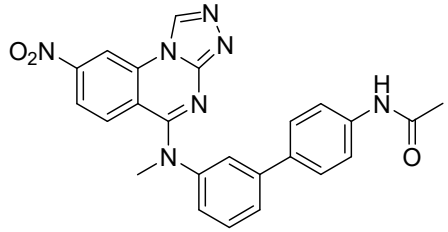
[1363] A una solución de N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (crudo, 24 mg) en EtOH (0,28 mL) se adicionó Pd/C (5 mg), y la mezcla se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,16 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 4H), 7,13 (ddd, J = 7,8, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 2H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,39 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). LCMS(m/z) 397,3.

Ejemplo 168. N-(3'-((8-Amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



(Paso 1) Síntesis de N-(3'-(metil(8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



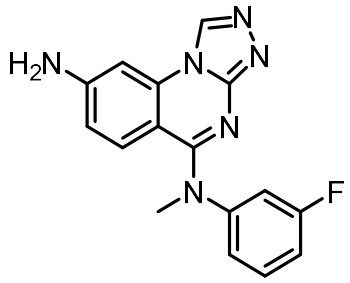
[1364] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (40 mg, 0,090 mmol), triciclohexilfosfina (5,03 mg, 0,018 mmol), K_3PO_4 (38,1 mg, 0,179 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4,03 mg, 0,018 mmol) y ácido (4-acetamidofenil)borónico (24,07 mg, 0,134 mmol) en dioxano/agua (0,45 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 454,19 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(3'-((8-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

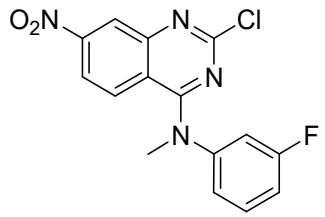
[1365] A una solución de N-(3'-(metil(8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (30 mg, crudo) en EtOH (0,33 mL) se adicionó Pd/C (5 mg), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 durante la noche a 50 °C. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado:

^{1}H NMR (Metanol-d$_4$) δ 9,16 (s, 1H), 7,67 – 7,37 (m, 7H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 6,39 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LCMS(m/z) 424,3.

Ejemplo 169. N5-(3-Fluorofenil)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

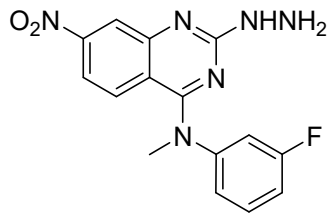


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina



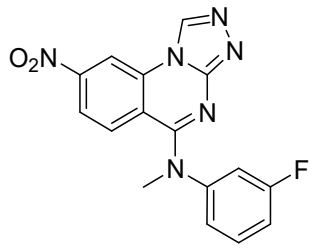
[1366] A una solución de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (100 mg, 0,41 mmol) en DMF (2,1 mL) se adicionaron 3-fluoro-N-metilanilina (51,3 mg, 0,41 mmol) y hidruro de sodio (9,83 mg, 0,41 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 332,8 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(3-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina



[1367] A una solución de 2-cloro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina (crudo, 114 mg, 0,343 mmol) en EtOH (1,7 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (17,15 mg, 0,343 mmol), y la mezcla se agitó por 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 328,9 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de N-(3-fluorofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

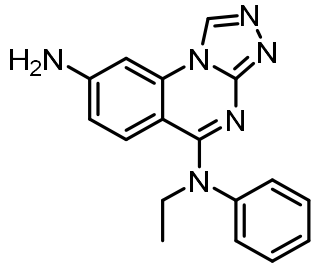


[1368] Una mezcla de N-(3-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metil-7-nitroquinazolin-4-amina (crudo, 101 mg, 0,308 mmol) y trietoximetano (3 mL, 0,308 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 339,08 $[M+H]^+$.

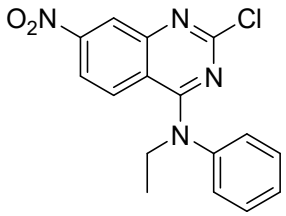
(Paso 4) Síntesis de N5-(3-fluorofenil)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1369] A una solución de N-(3-fluorofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (66 mg, 0,195 mmol) en EtOH (0,98 mL) se adicionó Pd/C (10 mg), y la suspensión se agitó bajo atmósfera de H_2 durante la noche a 60 °C. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 8,2, 6,5 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 5H), 6,42 (dt, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 1,3 Hz, 3H); LCMS(m/z) 309,1.

Ejemplo 170. N5-Etil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

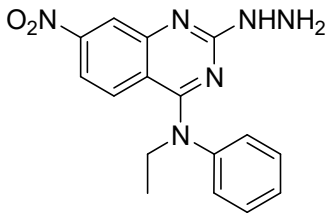


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-etil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina



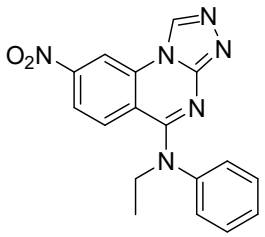
[1370] A una solución de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (200 mg, 0,820 mmol) en DMF (4,1 mL) se adicionaron N-etilanilina (99 mg, 0,820 mmol) y hidruro de sodio (19,67 mg, 0,820 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 329,08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-etil-2-hidrazinil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina



[1371] A una solución de 2-cloro-N-etil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina (crudo, 171 mg, 0,52 mmol) en EtOH (2,6 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (65,1 mg, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 325,08 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de N-etil-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

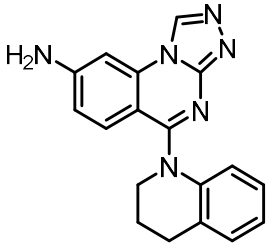


[1372] Una mezcla de N-etil-2-hidrazinil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina (147 mg, 0,453 mmol) y trietoximetano (5 mL, 0,453 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 335,03 $[M+H]^+$.

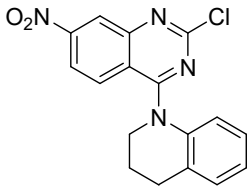
(Paso 4) Síntesis de N5-etil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1373] A una solución de N-etil-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (102 mg, 0,305 mmol) en EtOH (1,5 mL) se adicionó Pd/C (15 mg), y la suspensión se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 3,72 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 305,2.

Ejemplo 171. 5-(3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-amina

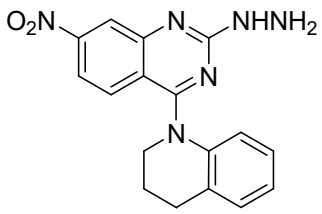


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-nitroquinazolina



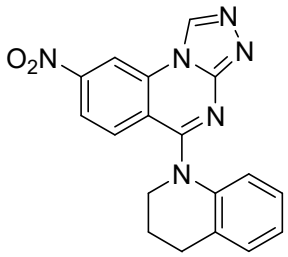
[1374] A una solución de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (500 mg, 2,049 mmol) en DMF (3,1 mL) se adicionaron 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (273 mg, 2,049 mmol) y hidruro de sodio (49,2 mg, 2,049 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 341,03 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-hidrazinil-7-nitroquinazolina



[1375] A una solución de 2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-nitroquinazolina (462 mg, crudo) en EtOH (6,8 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (136 mg, 2,71 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 337,08 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

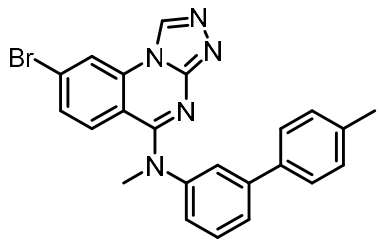


[1376] Una mezcla de 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-hidrazinil-7-nitroquinazolina (387 mg, 1,151 mmol) y trietoximetano (171 mg, 1,151 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1). LCMS(m/z) 347,13 $[M+H]^+$.

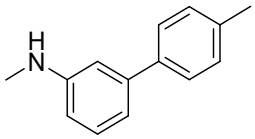
(Paso 4) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-amina

[1377] Una mezcla de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (60 mg, 0,173 mmol) y Pd/C (5 mg) en EtOH (0,87 mL) se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,14 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,02 (q, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 317,2.

Ejemplo 172. 8-Bromo-N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Step1) Síntesis de N,4'-Dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina



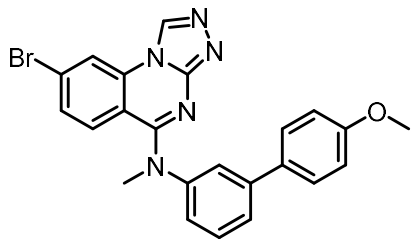
[1378] A una solución agitada de 3-yodo-N-metilanilina (2,0 g, 8,58 mmol) y ácido p-tolilborónico (2,33 g, 17,16 mmol) en 1,4-dioxano/agua (30 mL, 5:1) se adicionaron carbonato de sodio (1,82 g, 171,7 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,630 g, 0,86 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 80 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de 8-bromo-N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

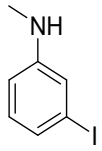
[1379] A una solución agitada de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,06 g, 0,21 mmol) y N,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,063 g, 0,32 mmol) en MeOH (4 mL) se adicionó trietilamina (0,06 mL, 0,42 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,66 (d,

J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS(m/z) 444,28/446,26.

Ejemplo 173. 8-Bromo-N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

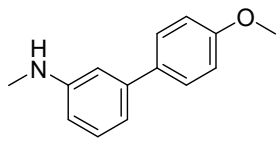


(Paso 1) Síntesis de 3-yodo-N-metilanilina



[1380] A una solución agitada de 3-yodoanilina (10 g, 45,66 mmol) en metanol (150 mL) se adicionó solución de formaldehído al 37% (5,55 mL, 68,49 mmol), seguido por la adición de metóxido de sodio (4,93 g, 91,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 60 °C por 3 h. Luego borohidruro de sodio (3,45 g, 91,32 mmol) se adicionó a la solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 234,08 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 4'-Metoxi-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina



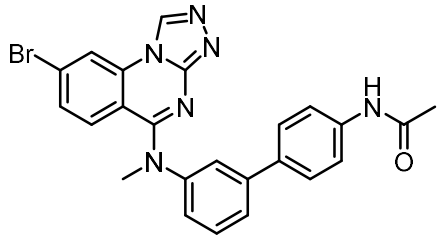
[1381] A una solución agitada de 3-yodo-N-metilanilina (2 g, 8,58 mmol) en 1,4-dioxano/agua (30 mL, 5:1) se adicionaron ácido (4-metoxifenil)borónico (2,61 g, 17,17 mmol), carbonato de sodio (1,82 g, 171,7 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,630 g, 0,86 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 80 °C por 3 h. El progreso de la

reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 15% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 214,36 [M+H]+.

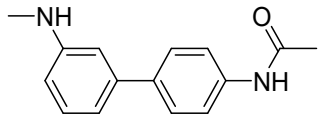
(Paso 3) Síntesis de 8-bromo-N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1382] A una solución agitada de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,04 g, 0,14 mmol) en MeOH (2 mL) se adicionaron 4'-metoxi-*N*-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,039 g, 0,18 mmol) y trietilamina (0,03 mL, 0,21 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 3H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (d, J = 2,1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 460,19/462,20.

<u>Ejemplo 174. N-(3'-((8-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida</u>



(Paso 1) Síntesis de N-(3'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



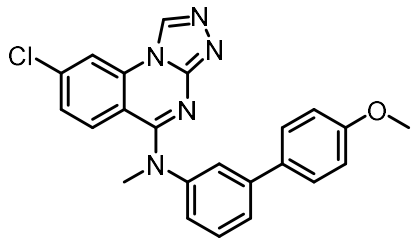
[1383] A una solución agitada de 3-yodo-N-metilanilina (2,0 g, 8,58 mmol) y ácido (4-acetamidofenil)borónico (3,07 g, 17,16 mmol) en 1,4-dioxano/agua (30 mL, 5:1) se adicionó carbonato de sodio (1,82 g, 171,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, seguido por la adición de dicloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,630 g, 0,86 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 241,17 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-(3'-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida

[1384] A una solución agitada de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,110 g, 0,39 mmol) en MeOH (6 mL) se adicionaron N-(3'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (0,140 g, 0,58 mmol) y trietilamina (0,109 mL, 0,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,50 (m, 6H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LCMS(m/z) 486,8/488,8.

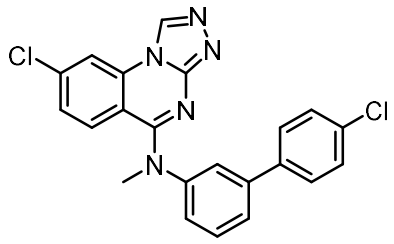
Ejemplo 175. 8-cloro-N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1385] A una solución agitada de 5,8-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina (0,1 g, 0,42 mmol) en DMF (5 mL) se adicionaron 4'-metoxi-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,134 g, 0,63 mmol) y hidróxido de sodio (0,34 g, 0,84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 6% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR

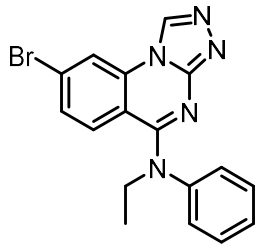
(DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,53 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 3H), 7,54 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 416,3.

Ejemplo 176. 8-cloro-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

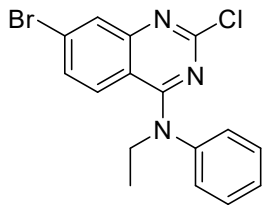


[1386] A una solución agitada de 5,8-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina (0,150 g, 0,63 mmol) en DMF (10 mL) se adicionaron 4'-cloro-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,178 g, 0,82 mmol) y trietilamina (0,18 mL, 1,26 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 6% / diclorometano, seguido por purificación por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,54 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 3H), 7,59 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 3H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 3,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 420,2.

Ejemplo 177. 8-Bromo-N-etil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

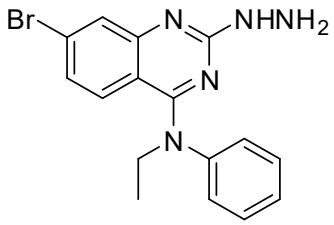


(Paso 1) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-N-etil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1387] A una solución de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (300 mg, 1,079 mmol) en DMF (5,4 mL) se adicionaron hidruro de sodio (25,9 mg, 1,079 mmol) y N-etilanilina (131 mg, 1,079 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 363,7 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 7-bromo-N-etil-2-hidrazinil-N-fenilquinazolin-4-amina

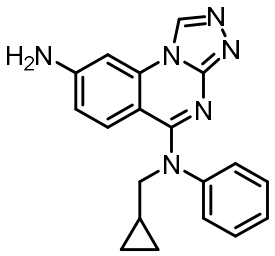


[1388] A una solución de 7-bromo-2-cloro-N-etil-N-fenilquinazolin-4-amina (234 mg, crudo) en EtOH (3,2 ml) se adicionó hidrato de hidrazina (64,6 mg, 1,290 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 359,8 $[M+H]^+$.

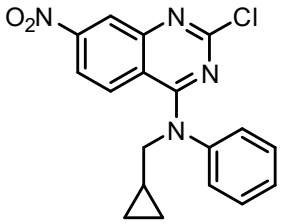
(Paso 3) Síntesis de 8-bromo-N-etil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1389] Una mezcla de 7-bromo-N-etil-2-hidrazinil-N-fenilquinazolin-4-amina (198 mg, crudo) y trietoximetano (7 mL, 0,553 mmol) se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 368,0/380,1.

<u>Ejemplo 178. N5-(Ciclopropilmetil)-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina</u>

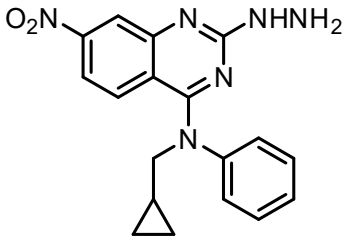


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina



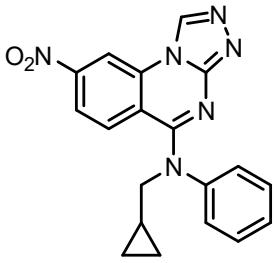
[1390] A una solución de 2,4-dicloro-7-nitroquinazolina (250 mg, 1,024 mmol) en DMF (5,1 mL) se adicionaron N-(ciclopropilmetil)anilina (151 mg, 1,024 mmol) y hidruro de sodio (24,58 mg, 1,024 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 355,18 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de N-(ciclopropilmetil)-2-hidrazinil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina



[1391] A una solución de 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina (302 mg, crudo) en EtOH (4,3 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (42,6 mg, 0,851 mmol) y la mezcla se agitó por 30 min a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 351,18 [M+H]+.

(Paso 3) Síntesis de N-(ciclopropilmetil)-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



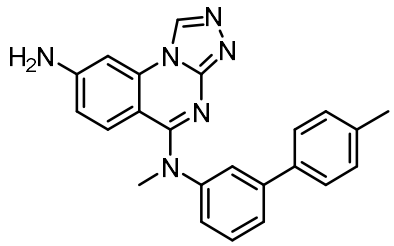
[1392] Una mezcla de N-(ciclopropilmetil)-2-hidrazinil-7-nitro-N-fenilquinazolin-4-amina (238 mg, crudo) y trietoximetano (7 mL, 0,679 mmol) se agitó a 100 °C por 4 h. La mezcla de

reacción se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía de columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 361,13 [M+H]+.

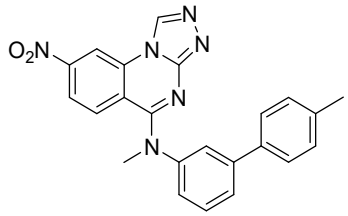
(Paso 4) N5-(ciclopropilmetil)-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1393] A una solución de N-(ciclopropilmetil)-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (212 mg, 0,588 mmol) en EtOH (3,1 mL) se adicionó Pd/C (10 mg) y la suspensión se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,23 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 3H), 7,04 – 6,91 (m, 2H), 6,42 – 6,22 (m, 1H), 4,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,29 – 1,02 (m, 1H), 0,43 – 0,37 (m, 2H), 0,19 – 0,10 (m, 2H); LCMS(m/z) 331,1.

<u>Ejemplo 179. N5-Metil-N5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina</u>



(Paso 1) Síntesis de N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

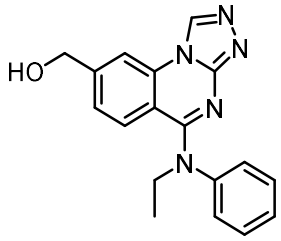


[1394] Una mezcla de N-(3-yodofenil)-N-metil-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (50 mg, 0,112 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,03 mg, 0,022 mmol), K_3PO_4 (47,6 mg, 0,224 mmol), triciclohexilfosfina (6,28 mg, 0,022 mmol) y ácido p-tolilborónico (18,28 mg, 0,134 mmol) en dioxano/agua (0,56 mL) se calentó por 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 411,1 $[M+H]^+$.

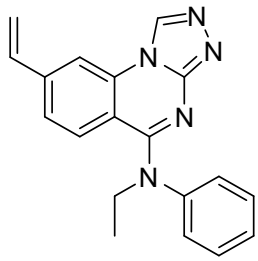
(Paso 2) Síntesis de N5-metil-N5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1395] A una solución de N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (45 mg, 0,110 mmol) en EtOH (0,55 mL) se adicionó Pd/C (5 mg), y la suspensión se calentó a 60 °C bajo atmósfera de H_2 durante la noche. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 80 : 20) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,17 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 3H), 7,24 – 7,21 (m, 3H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); LCMS(m/z) 381,2.

Ejemplo 180. (5-(Etil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol

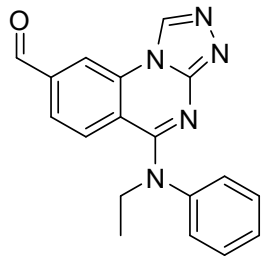


(Paso 1) Síntesis de N-etil-N-fenil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1396] Una mezcla de 8-bromo-N-etil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 177) (300 mg, 0,815 mmol), K_3PO_4 (346 mg, 1,629 mmol), $Pd(OAc)_2$ (36,6 mg, 0,163 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (188 mg, 1,222 mmol) y triciclohexilfosfina (45,7 mg, 0,163 mmol) en dioxano/agua (4,1 mL) se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 316,08 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 5-(etil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído

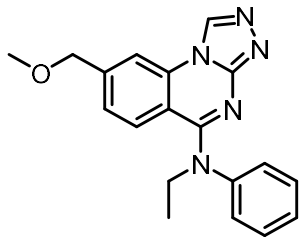


[1397] A una solución de N-etil-N-fenil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (100 mg, 0,317 mmol) en acetona/agua (1:1, 1,6 mL) se adicionaron óxido de osmio (VIII) (8,1 mg, 0,032 mmol) y periodato de sodio (81 mg, 0,317 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 318,03 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de (5-(etil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol

[1398] A una solución de 5-(etil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (98 mg, 0,31 mmol) en MeOH (1,5 mL) se adicionó $NaBH_4$ (12,90 mg, 0,341 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,42 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48 – 7,21 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,36 – 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 320,1.

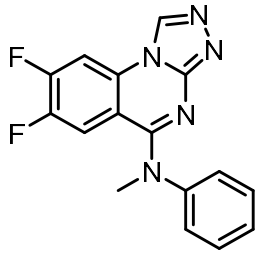
Ejemplo 181. N-Etil-8-(metoximetil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



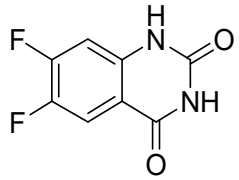
[1399] A una solución de (5-(etil(fenil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol (Ejemplo 180) (50 mg, 0,157 mmol) en DMF (0,78 mL) se adicionaron yodometano (24,44 mg, 0,172 mmol) y hidruro de sodio (4,51 mg, 0,188 mmol), y la mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H),

7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 334,1.

Ejemplo 182. 7,8-Difluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

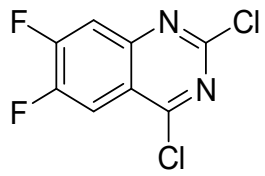


(Paso 1) Síntesis de 6,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



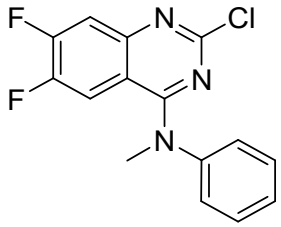
[1400] Una mezcla de ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (1 g, 5,78 mmol) y urea (0,520 g, 8,66 mmol) en NMP (5 mL) se agitó por 15 h a 150 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, y los sólidos resultantes se recogieron. Los sólidos crudos se utilizaron en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 199,19 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 2,4-dicloro-6,7-difluoroquinazolina



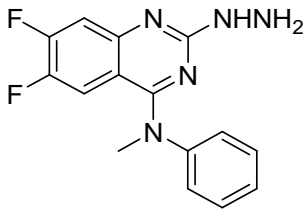
[1401] Una mezcla de 6,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1,26 g, 6,36 mmol) y tricloruro de fosforilo (10 mL, 6,36 mmol) se agitó por 2 días a 110 °C. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo-agua. Los sólidos resultantes se recogieron para dar el producto deseado. Los sólidos crudos se utilizaron en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 235,09 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 2-cloro-6,7-difluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1402] A una solución de la 2,4-dicloro-6, 7-difluoroquinazolina resultante (450 mg, 1,915 mmol) en DMF (9,57 mL) se adicionaron hidruro de sodio (46,0 mg, 1,915 mmol) y N-metilanilina (215 mg, 2,011 mmol), y la mezcla se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 306,03 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 6,7-difluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina

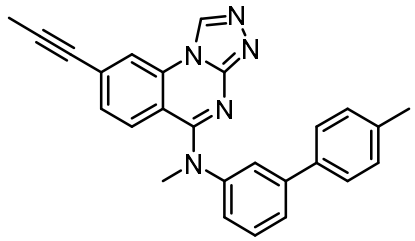


[1403] Hidrato de hidrazina (0,035 g, 0,697 mmol) se adicionó lentamente a una solución agitada de la 2-cloro-6,7-difluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina resultante (0,71 g, 2,32 mmol) en etanol (11,6 mL) a temperatura ambiente. Después de 1h y 2h, porciones adicionales de hidrato de hidrazina (0,035 g x 2, 1,394 mmol) se adicionaron lentamente a la solución, y la agitación se continuó durante 1h. La mezcla se diluyó con AcOEt, y luego se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 302,10 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de 7,8-difluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

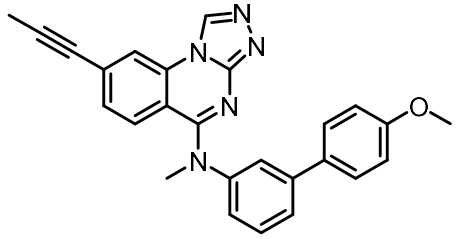
[1404] Una mezcla de la 6,7-difluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina resultante (0,65 g, 2,16 mmol) y ortoformiato de trietilo (7 mL, 2,18 mmol) se calentó a 100 °C por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^1H NMR (Metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 12,1, 8,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H); LCMS(m/z) 312,1.

Ejemplo 183. N-Metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1405] A una solución agitada y desgasificada de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,150 g, 0,34 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se adicionó trietilamina (0,047 mL, 0,34 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, seguido por la adición de trifenilfosfina (0,080 g, 0,30 mmol), yoduro de cobre (0,013 g, 0,07 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,015 g, 0,07 mmol) y 1-propino (0,13 mL, 1,69 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 4 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 4H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS(m/z) 404,2.

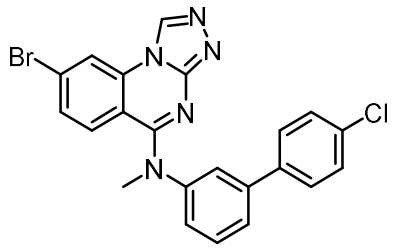
Ejemplo 184. N-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



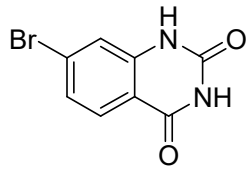
[1406] A una solución agitada y desgasificada de 8-bromo-N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 173) (0,1 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se adicionaron trifenilfosfina (0,051 g, 0,19 mmol), trietilamina (0,03 mL, 0,22 mmol), yoduro de cobre (0,008 g, 0,04 mmol), acetato de paladio (0,010 g, 0,04 mmol) y 1-propino (0,13 mL, 2,18 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. El progreso de

la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,8, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS(m/z) 420,2.

Ejemplo 185. 8-Bromo-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

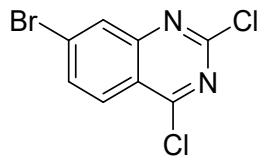


(Paso 1) Síntesis de 7-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



[1407] Una mezcla de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (20,0 g, 92,59 mmol) y urea (55,55 g, 925,92 mmol) se calentó a 150 °C por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se agitó por 30 min. Los sólidos resultantes se filtraron y se trituraron con ácido acético glacial. Los sólidos resultantes se recogieron y se lavaron con éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 241,06 $[M+H]^+$.

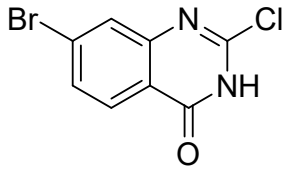
(Paso 2) Síntesis de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina



[1408] A una solución agitada de 7-bromoquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (19,0 g, 79,17 mmol) en oxicloruro de fósforo (74 mL, 791,67 mmol) se adicionó *N, N*-diisopropiletilamina (19,6 mL,

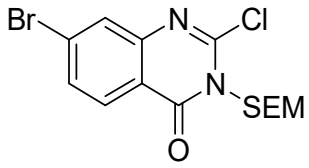
118,75 mmol) a 0 °C, y la mezcla se calentó a 110 °C por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se agitó por 30 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar el producto deseado como crudo. LCMS(m/z) 279,06 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 7-bromo-2-cloroquinazolin-4(3H)-ona



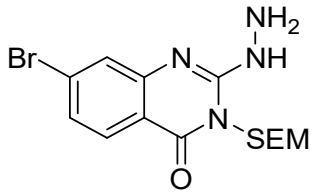
[1409] A una solución agitada de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (crudo, 22,0 g, 79,71 mmol, crudo) en tetrahidrofurano (200 mL) se adicionó 1M hidróxido de sodio (191 mL, 191,30 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético glacial a pH ~ 5. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 259,17 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



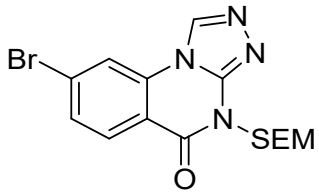
[1410] A una solución agitada de 7-bromo-2-cloroquinazolin-4(3H)-ona (14,5 g, 56,20 mmol) en *N, N*-dimetilformamida (150 mL) se adicionaron carbonato de potasio (8,53 g, 61,82 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (10,96 mL, 61,82 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado.

(Paso 5) Síntesis de 7-bromo-2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



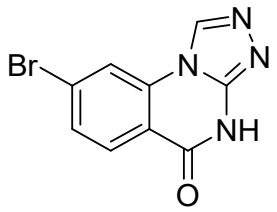
[1411] A una solución agitada de 7-bromo-2-cloro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (15,0 g, 38,66 mmol) en etanol (150 mL) se adicionó hidracina (386 mL, 386,60 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 385,44 $[M+H]^+$.

(Paso 6) Síntesis de 8-bromo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (26)



[1412] Una mezcla de 7-bromo-2-hidrazinil-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (crudo, 17 g, 44,27 mmol) y ortoformiato de trietilo (43,74 mL, 265,62 mmol) se calentó a 100 °C por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se trituró con éter dietílico y se recogió para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 397,35 $[M+H]^+$.

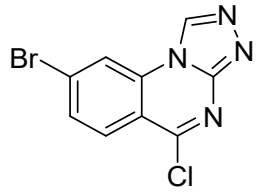
(Paso 7) Síntesis de 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona



[1413] A una solución agitada de 8-bromo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (1,5 g, 5,10 mmol) en metanol (15 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (1,5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. El

progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se trituró con éter dietílico y se recogió para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 265,27 $[M+H]^+$.

(Paso 8) Síntesis de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

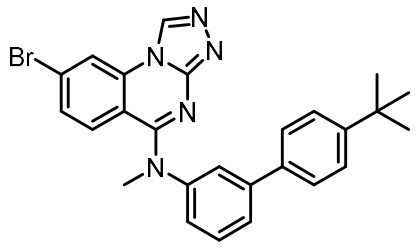


[1414] La mezcla de 8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ona (2,0 g, 7,57 mmol) en oxicloruro de fósforo (15 mL) se agitó por 6 h en condiciones de reflujo. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en tolueno y se evaporó dos veces para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 283,20 $[M+H]^+$.

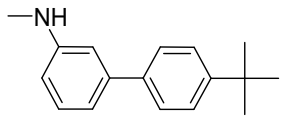
(Paso 9) Síntesis de 8-bromo-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

[1415] A una solución agitada de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,1 g, 0,35 mmol) en *N, N*-dimetilformamida (5 mL) se adicionaron 4'-cloro-N-metilbifenil-3-amina (0,115 g, 0,53 mmol) y carbonato de potasio (0,028 g, 0,71 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el residuo crudo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 3H), 7,59 (dt, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 464,32/466,34.

Ejemplo 186. 8-Bromo-N-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



(Paso 1) Síntesis de 4'-(terc-butil)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina

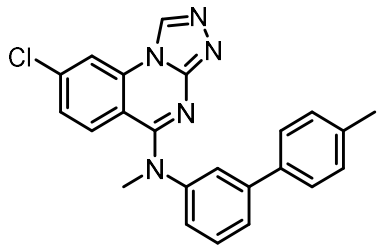


[1416] A una solución agitada de 3-yodo-N-metilbencenamina (0,8 g, 3,43 mmol) en 1,4-dioxano/agua (20 mL, 3:1) se adicionaron ácido (4-(terc-butil)fenil)borónico (1,22 g, 6,87 mmol), carbonato de sodio (0,728 g, 6,87 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,250 g, 0,34 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 80 °C por 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 15% / éter de petróleo para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 240,23 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 8-bromo-N-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

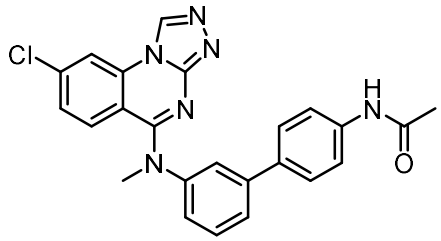
[1417] A una solución agitada de 8-bromo-5-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (0,5 g, 1,77 mmol) en DMF (10 mL) se adicionaron 4'-(terc-Butil)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,635 g, 2,66 mmol) y carbonato de potasio (0,489 g, 3,54 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 10% / diclorometano, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 4H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 3H), 7,29 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LCMS(m/z) 486,14/488,14.

Ejemplo 187. 8-cloro-N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1418] A una solución agitada de N,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,124 g, 0,63 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó carbonato de potasio (0,116 g, 0,84 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 10 min a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5,8-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina (0,1 g, 0,42 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,53 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,26 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LCMS(m/z) 400,2.

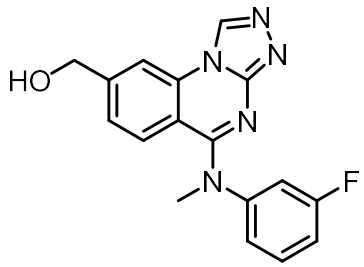
Ejemplo 188. N-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



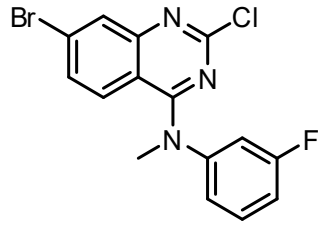
[1419] A una solución agitada de N-(3'-(metilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (0,151 g, 0,63 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó hidróxido de sodio (0,033 g, 0,84 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó por 10 min a temperatura ambiente, seguido por la adición de 5,8-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina (0,1 g, 0,42 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC

preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,54 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 6H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,25 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS(m/z) 443,4.

Ejemplo 189. (5-((3-Fluorofenil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol

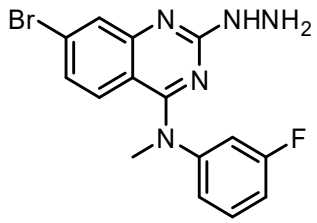


(Paso 1) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-N-(3-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina



[1420] A una solución de 7-bromo-2,4-dicloroquinazolina (450 mg, 1,619 mmol) en DMF (8,1 mL) se adicionaron 3-fluoro-N-metilanilina (203 mg, 1,619 mmol) y hidruro de sodio (38,9 mg, 1,619 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 367,98 $[M+H]^+$.

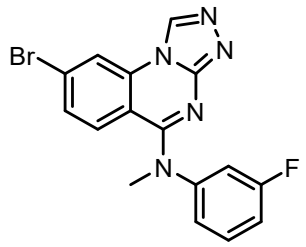
(Paso 2) Síntesis de 7-bromo-N-(3-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina



[1421] A una solución de 7-bromo-2-cloro-N-(3-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina (387 mg, crudo) en EtOH (5,3 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (52,8 mg, 1,056 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto

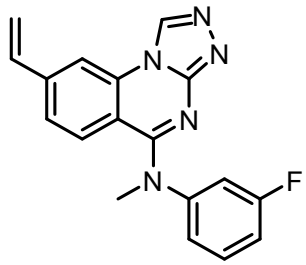
deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 363,18 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 8-bromo-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



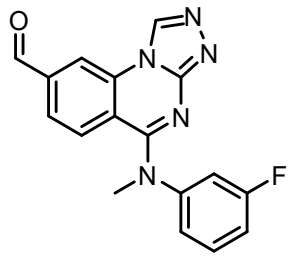
[1422] Una mezcla de 7-bromo-N-(3-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina (300 mg, crudo) y trietoximetano (10 mL, 0,828 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) al producto deseado. LCMS(m/z) 373,13 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de N-(3-fluorofenil)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1423] Una mezcla de 8-bromo-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (232 mg, 0,623 mmol), K_3PO_4 (265 mg, 1,247 mmol), $Pd(OAc)_2$ (28,0 mg, 0,125 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (144 mg, 0,935 mmol) y triciclohexilfosfina (35,0 mg, 0,125 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 319,9 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de 5-((3-fluorofenil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído

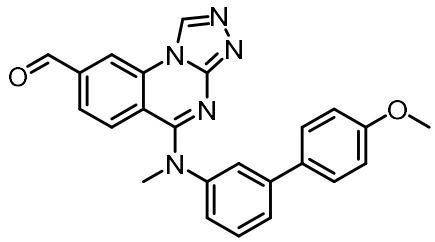


[1424] A una solución de N-(3-fluorofenil)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (128 mg, 0,401 mmol) en acetona/agua (1:1, 2 mL) se adicionaron óxido de osmio (VIII) (0,2 N en BuOH, 0,4 mL, 0,080 mmol) y periodato de sodio (103 mg, 0,481 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 322,08 $[M+H]^+$.

(Paso 6) Síntesis de (5-((3-fluorofenil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol

[1425] A una solución de 5-((3-fluorofenil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (crudo, 129 mg, 0,4 mmol) en MeOH (2 mL) se adicionó NaBH4 (16,65 mg, 0,440 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,66 (s, 3H); LCMS(m/z) 324,1.

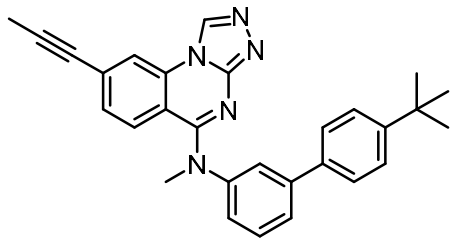
Ejemplo 190. 5-((4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído



[1426] A una solución agitada de N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 192) (0,150 g, 0,37 mmol) en THF/agua (9 mL, 2:1) se adicionaron periodato de sodio (0,235 g, 1,10 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (0,007 g, 0,02 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El

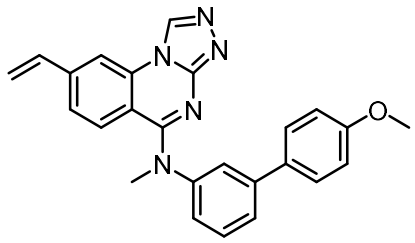
progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 8% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 5H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 3H); LCMS(m/z) 410,2.

Ejemplo 191. *N*-(4'-(*terc*-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N*-metil-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-amina



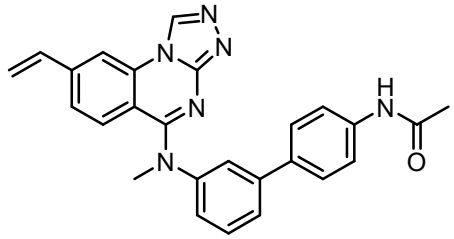
[1427] A una solución desgasificada de 8-bromo-N-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 186) (0,1 g, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se adicionaron trifenilfosfina (0,048 g, 0,18 mmol), trietilamina (0,029 mL, 0,21 mmol), yoduro de cobre (0,0078 g, 0,04 mmol), acetato de paladio (0,009 g, 0,04 mmol) y 1-propino (0,06 mL, 1,03 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 4H), 7,50 – 7,37 (m, 3H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LCMS(m/z) 446,3.

Ejemplo 192. N-(4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1428] A una solución agitada de 8-bromo-N-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 173) (0,1 g, 0,22 mmol) en t-butanol (5 mL) se adicionaron terc-butóxido de potasio (0,048 g, 0,43 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,025 g, 0,02 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,05 g, 0,33 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 3H), 7,53 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 3H); LCMS(m/z) 408,2.

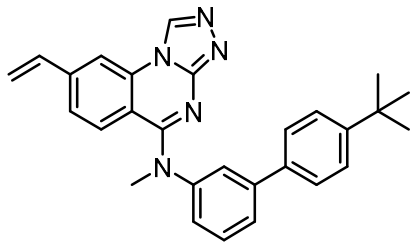
Ejemplo 193. N-(3'-(Metil(8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



[1429] A una solución agitada de N-(3'-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (Ejemplo 174) (0,2 g, 0,41 mmol) en DMF (6 mL) se adicionó carbonato de cesio (0,267 g, 0,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, seguido por la adición de bis (trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (0,029 g, 0,04 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,127 g, 0,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C por 3 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante unos minutos. Los sólidos resultantes se filtraron

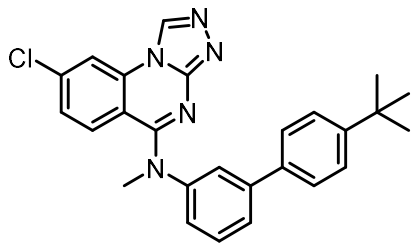
y se secaron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 5H), 7,55 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS(m/z) 435,1.

Ejemplo 194. N-(4'-(terc-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



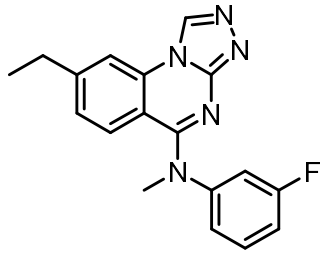
[1430] A una solución agitada de 8-bromo-N-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 186) (0,1 g, 0,21 mmol) en t-butanol (5 mL) se adicionaron terc-butóxido de potasio (0,046 g, 0,41 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,024 g, 0,02 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,048 g, 0,31 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 4H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LCMS(m/z) 434,3.

Ejemplo 195. N-(4'-(terc-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



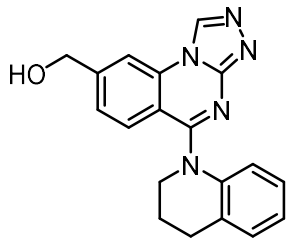
[1431] A una solución agitada de 5,8-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolina (0,1 g, 0,42 mmol) en DMF (5 mL) se adicionaron 4'-(terc-butil)-N-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (0,150 g, 0,63 mmol) y carbonato de potasio (0,115 g, 0,84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 8% / diclorometano, seguido por HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,65 – 8,42 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LCMS(m/z) 442,2.

Ejemplo 196. 8-Etil-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

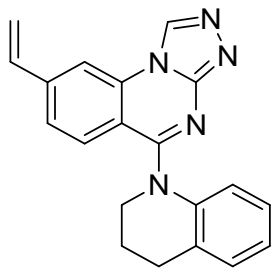


[1432] A una solución de N-(3-fluorofenil)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (128 mg, 0,401 mmol) en acetona/agua (1:1, 2 mL) se adicionaron óxido de osmio (VIII) (0,2 N en BuOH, 0,4 mL, 0,080 mmol) y periodato de sodio (103 mg, 0,481 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 – 1,26 (m, 3H); LCMS(m/z) 322,1.

Ejemplo 197. (5-(3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol

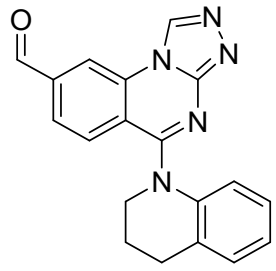


(Paso 1) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1433] Una mezcla de 8-bromo-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (Ejemplo 205) (600 mg, 1,578 mmol), K_3PO_4 (670 mg, 3,16 mmol), $Pd(OAc)_2$ (70,9 mg, 0,316 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (365 mg, 2,367 mmol) y triciclohexilfosfina (89 mg, 0,316 mmol) en dioxano/agua (7,9 mL) se calentó por 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 328,13 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído

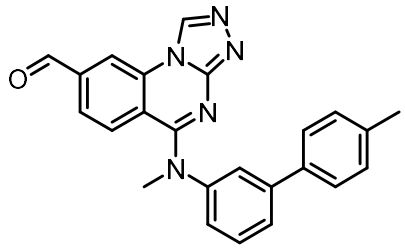


[1434] A una solución de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (630 mg) en acetona/agua (1:1, 9,6 mL) se adicionaron óxido de osmio (VIII) (98 mg, 0,385 mmol) y periodato de sodio (823 mg, 3,85 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado como crudo. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 330,08 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de (5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol

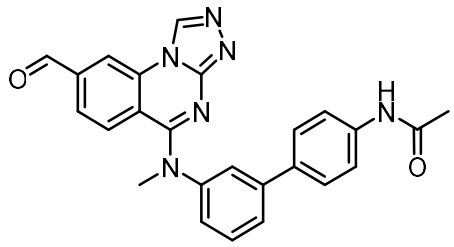
[1435] A una solución de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (crudo, 680 mg, 2,065 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó $NaBH_4$ (86 mg, 2,271 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,50 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,05 (tt, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,61 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,15 (p, J = 6,7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 332,1.

Ejemplo 198. 5-(Metil(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído



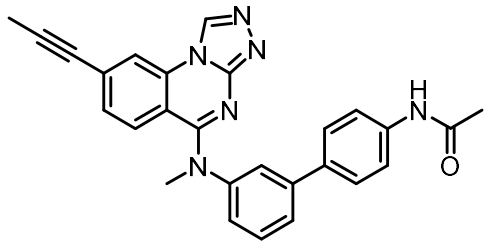
[1436] A una solución agitada de N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 204) (0,550 g, 1,40 mmol) en THF/agua (15 mL, 2:1) se adicionaron periodato de sodio (0,903 g, 4,22 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (0,026 g, 0,07 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se detuvo con hielo-agua y se agitó por pocos minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); LCMS(m/z) 394,4.

Ejemplo 199. N-(3'-((8-Formil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



[1437] A una solución agitada de N-(3'-(metil(8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (Ejemplo 193) (0,080 g, 0,18 mmol) en THF/agua (6 mL, 2:1) se adicionaron periodato de sodio (0,118 g, 0,55 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (0,003 g, 0,009 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó por pocos minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 8% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 7H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS(m/z) 437,2.

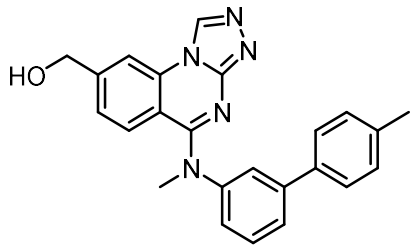
Ejemplo 200. N-(3'-(Metil(8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



[1438] A una solución agitada y desgasificada de N-(3'-((8-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (Ejemplo 174) (0,2 g, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) se adicionó trietilamina (0,057 mL, 0,41 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, seguido por la adición de trifenilfosfina (0,097 g, 0,37 mmol), yoduro de cobre (0,015 g, 0,08 mmol), acetato de paladio (0,018 g, 0,07 mmol) y 1-propino (0,15 mL, 2,06 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 3 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano y se purificó adicionalmente

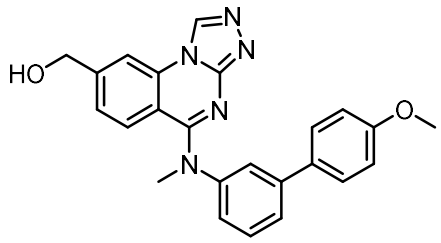
mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,01 (brs, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 6H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,1, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS(m/z) 447,2.

Ejemplo 201. (5-(Metil(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol



[1439] A una solución agitada de 5-(metil(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (Ejemplo 198) (0,370 g, 0,94 mmol) en THF (10 mL) se adicionó borohidruro de sodio (0,071 g, 1,88 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se detuvo con hielo-agua y se agitó por pocos minutos. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); LCMS(m/z) 396,4.

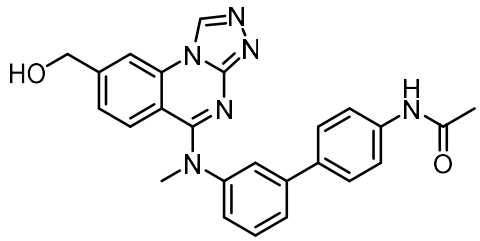
Ejemplo 202. (5-((4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol



[1440] A una solución agitada de 5-((4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (Ejemplo 190) (0,1 g, 0,24 mmol) en THF/agua (5 mL, 1:1) se adicionó borohidruro de sodio (0,018 g, 0,49 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después

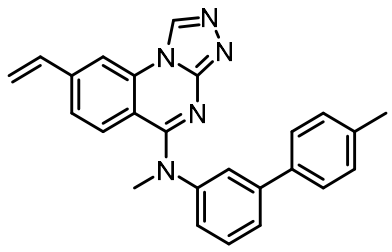
de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 8% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 3H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,08 (m, 2H), 7,03 – 6,90 (m, 2H), 5,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (s, 3H); LCMS(m/z) 412,5.

Ejemplo 203. N-(3'-((8-(Hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida



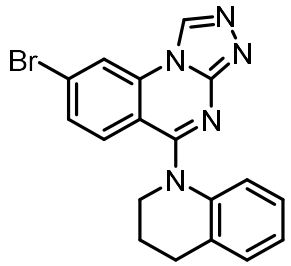
[1441] A una solución agitada de N-(3'-((8-formil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamida (Ejemplo 199) (0,220 g, 0,50 mmol) en THF (6 mL) se adicionó borohidruro de sodio (0,038 g, 1,01 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se agitó durante unos minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 6H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 7,9, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS(m/z) 439,2.

Ejemplo 204. N-Metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

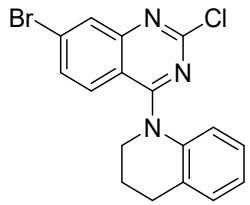


[1442] A una solución agitada de 8-bromo-N-metil-N-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 172) (0,3 g, 0,68 mmol) en t-butanol (10 mL) se adicionaron terc-butóxido de potasio (0,228 g, 2,03 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó con argón durante 10 min, seguido por la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,156 g, 0,13 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,208 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 80 °C por 4 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 3H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 6,78 (dd, J = 17,6, 11,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); LCMS(m/z) 392,3.

Ejemplo 205. 8-Bromo-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

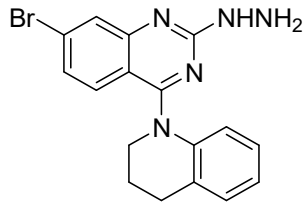


(Paso 1) Síntesis de 7-bromo-2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinazolina



[1443] A una solución de 6-bromo-2,4-dicloroquinazolina (2 g, 7,20 mmol) en DMF (36 mL) se adicionaron 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,958 g, 7,20 mmol) y hidruro de sodio (0,173 g, 7,20 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 376,03 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 7-bromo-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-hidrazinilquinazolina

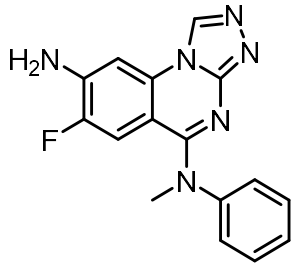


[1444] A una solución de 7-bromo-2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinazolina (1,22 g, 3,26 mmol) en EtOH (16,28 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,326 g, 6,51 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 370,08 [M+H]+.

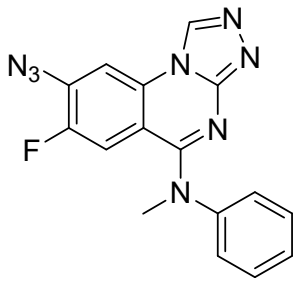
(Paso 3) Síntesis de 8-bromo-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

[1445] Una mezcla de 7-bromo-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-hidrazinilquinazolina (crudo, 1,1 g, 2,97 mmol) y trietoximetano (15 mL, 2,97 mmol) se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 3,90 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,08 (q, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 380,1/382,1.

Ejemplo 206. 7-Fluoro-N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



(Paso 1) Síntesis de 8-azido-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

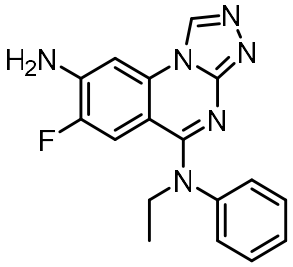


[1446] A una solución de 7,8-difluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 182) (20 mg, 0,064 mmol) en DMSO (321 µL) se adicionó azida de sodio (20,68 mg, 0,318 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 336,14 $[M+H]^+$.

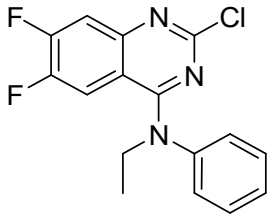
(Paso 2) Síntesis de 7-fluoro-N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1447] Una mezcla de la 8-azido-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina resultante (80 mg, 0,239 mmol) y Pd/C (10 mg) en etanol (1,2 mL) se calentó a 60 °C por 2 días bajo atmósfera de H_2. Pd/C se removió por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 0-15%) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 4H), 6,65 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,48 (s, 3H); LCMS(m/z) 309,1.

Ejemplo 207. N5-Etil-7-fluoro-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

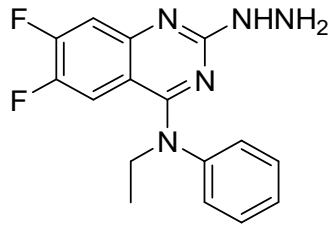


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-*N*-etil-6,7-difluoro-*N*-fenilquinazolin-4-amina



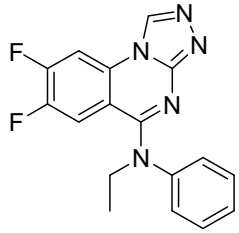
[1448] A una solución de 2,4-dicloro-6,7-difluoroquinazolina (1,1 g, 4,68 mmol) en DMF (23,4 mL) se adicionaron hidruro de sodio (0,112 g, 4,68 mmol) y N-metilanilina (0,567 g, 4,68 mmol), y la mezcla se agitó por 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 320,14 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de N-etil-6,7-difluoro-2-hidrazinil-N-fenilquinazolin-4-amina



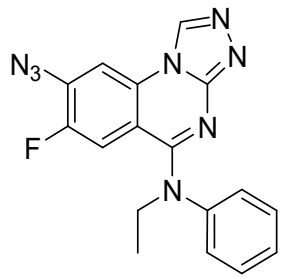
[1449] Hidrato de hidrazina (0,038 g, 0,760 mmol) se adicionó lentamente a una solución agitada de 2-cloro-*N*-etil-6,7-difluoro-*N*-fenilquinazolin-4-amina (crudo, 0,81 g, 2,53 mmol) en etanol (12,67 mL) a temperatura ambiente. After 1 h y 2 h, porciones adicionales de hidrato de hidrazina (0,038 g x 2, 1,520 mmol) se adicionaron lentamente a la solución, y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 316,14 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de N-etil-7,8-difluoro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1450] Una mezcla de N-etil-6,7-difluoro-2-hidrazinil-N-fenilquinazolin-4-amina (crudo, 0,69 g, 2,188 mmol)) y ortoformiato de trietilo (10 mL, 2,188 mmol) se calentó a 100 °C por 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 326,14 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 8-azido-N-etil-7-fluoro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

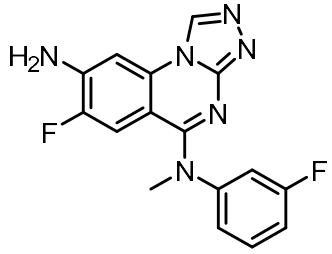


[1451] A una solución de N-etil-7,8-difluoro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (crudo, 400 mg, 1,23 mmol) en DMSO (6148 µL) se adicionó azida de sodio (84 mg, 1,291 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 349,14 $[M+H]^+$.

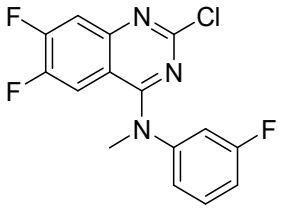
(Paso 5) Síntesis de N5-etil-7-fluoro-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

[1452] Una mezcla de 8-azido-N-etil-7-fluoro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (crudo, 0,46 g, 1,321 mmol) y Pd/C (30 mg) en etanol (6,6 mL) se calentó a 60 °C por durante la noche. Pd/C se removió por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,17 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 3H), 6,68 (dd, J = 13,5, 1,3 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 323,1.

<u>Ejemplo 208. 7-Fluoro-N5-(3-fluorofenil)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina</u>

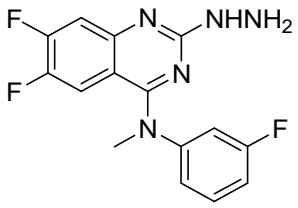


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-6,7-difluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina



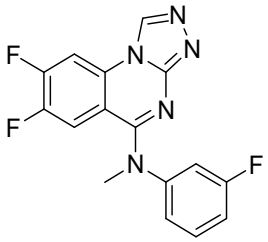
[1453] A una solución de 2,4-dicloro-6, 7-difluoroquinazolina (1,05 g, 4,47 mmol) en DMF (22,3 mL) se adicionaron 3-fluoro-N-metilanilina (0,559 g, 4,47 mmol) y hidruro de sodio (0,107 g, 4,47 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, luego se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 324,04 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 6,7-difluoro-N-(3-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina



[1454] Hidrato de hidrazina (0,118 g, 2,354 mmol) se adicionó lentamente a una solución agitada de 2-cloro-6,7-difluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metilquinazolin-4-amina (crudo, 2,54 g, 7,85 mmol) en etanol (39,2 mL) a temperatura ambiente. After 1 h y 2 h, porciones adicionales de hidrato de hidrazina (0,118 g x 4,708 mmol) se adicionaron lentamente a la solución, y la agitación se continuó por 1 h. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 320,14 $[M+H]^+$.

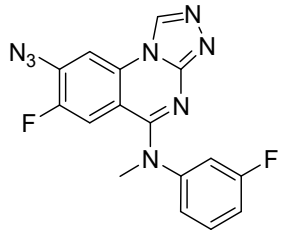
(Paso 3) Síntesis de 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1455] Una mezcla de 6,7-difluoro-N-(3-fluorofenil)-2-hidrazinil-N-metilquinazolin-4-amina (crudo, 0,51 g, 1,597 mmol) y trietoximetano (5 mL, 1,597 mmol) se agitó a 100 °C por 4 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 0-15%) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 330,09 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 8-azido-7-fluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

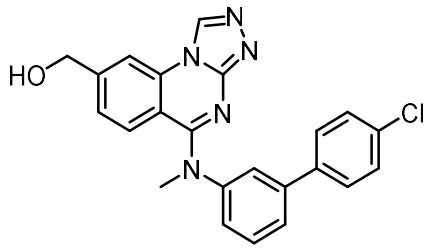


[1456] A una solución de 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (0,29 g, 0,881 mmol) en DMSO (2,94 mL) se adicionó azida de sodio (0,057 g, 0,881 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y luego se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

(Paso 5) Síntesis de 7-fluoro-N5-(3-fluorofenil)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

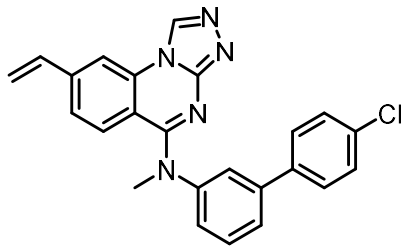
[1457] A una solución de 8-azido-7-fluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (crudo, 0,32 g, 0,908 mmol) en etanol (4,54 mL) se adicionó Pd/C (30 mg), y la suspensión se agitó por 5 h a 60 °C bajo atmósfera de gas H_2. Pd/C se removió por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10:0 - 9:1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,2, 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 6,77 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); LCMS(m/z) 327,1.

<u>Ejemplo 209. (5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol</u>



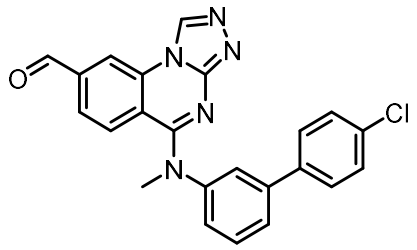
[1458] A una solución agitada de 5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (Ejemplo 211) (0,1 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se adicionó borohidruro de sodio (0,018 g, 0,48 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con metanol al 10% / diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el compuesto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,57 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H); LCMS(m/z) 416,4.

Ejemplo 210. N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



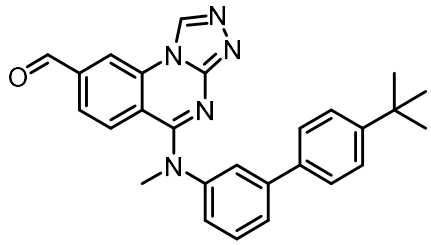
[1459] A una solución agitada de 8-bromo-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 185) (0,2 g, 0,43 mmol) en *t*-butanol (5 mL) se adicionaron terc-butóxido de potasio (0,096 g, 0,86 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,049 g, 0,04 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,099 g, 0,65 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida para dar el residuo crudo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 3H), 7,58 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H); LCMS(m/z) 412,4.

Ejemplo 211. 5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído



[1460] A una solución agitada de N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 210) (0,140 g, 0,34 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (13 mL, 10:3) se adicionaron periodato de sodio (0,218 g, 1,02 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (0,006 g, 0,02 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar el residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 6% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 4H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,35 (ddd, J = 7,8, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H); LCMS(m/z) 414,4.

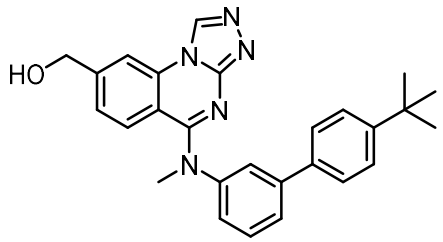
Ejemplo 212. 5-((4'-(terc-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído



[1461] A una solución agitada de N-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 194) (0,360 g, 0,83 mmol) en THF/agua (20 mL, 2:1) se adicionaron periodato de sodio (0,533 g, 2,49 mmol) y osmato de potasio (VI) dihidrato (0,015 g, 0,04 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al vacío. Los sólidos crudos se purificaron mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado:

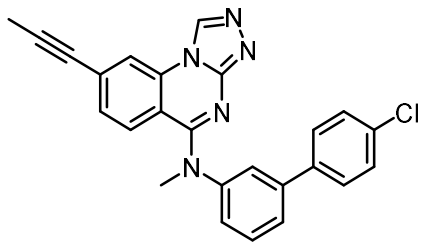
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,27 (s, 9H); LCMS(m/z) 436,3.

Ejemplo 213. (5-((4'-(terc-Butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-il)metanol



[1462] A una solución agitada de 5-((4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (Ejemplo 212) (0,09 g, 0,21 mmol) en THF/agua (5 mL, 1:1) se adicionó borohidruro de sodio (0,015 g, 0,41 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 4% / diclorometano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 4H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,0, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,49 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,28 (s, 9H); LCMS(m/z) 438,5.

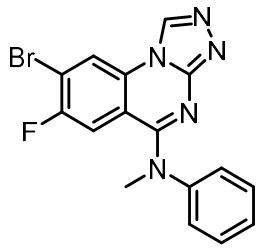
Ejemplo 214. N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1463] A una solución agitada y desgasificada de 8-bromo-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 185) (0,1 g, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se adicionaron trifenilfosfina (0,051 g, 0,19 mmol), trietilamina (0,03 mL, 0,21 mmol), yoduro de cobre (0,008 g, 0,04 mmol), acetato de paladio (0,010 g, 0,04 mmol) y 1-propino (0,13

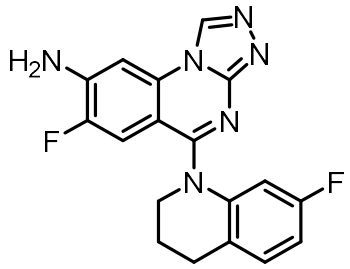
mL, 2,16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 100 °C por 6 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 3H), 7,57 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,31 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS(m/z) 424,4.

Ejemplo 215. 8-Bromo-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

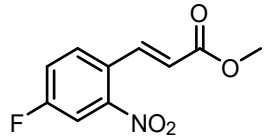


[1464] A una solución de 7-fluoro-N5-metil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Ejemplo 206) (25 mg, 0,081 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se adicionaron bromuro de cobre (II) (49,1 mg, 0,220 mmol) y nitrito de terc-butilo (24,75 mg, 0,240 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 0-15%) para dar el producto crudo. La mezcla de reacción se purificó mediante extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recogidas se concentraron para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,33 (s, 1H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 6,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H); LCMS(m/z) 374,1/375,2.

Ejemplo 216. 7-Fluoro-5-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-amina

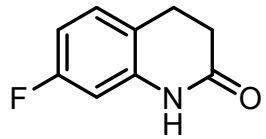


(Paso 1) Síntesis de 3-(4-fluoro-2-nitrofenil)acrilato de metilo



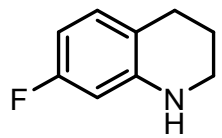
[1465] Una mezcla de 4-fluoro-2-nitroanilina (200 mg, 1,281 mmol), acrilato de metilo (132 mg, 1,537 mmol), nitrito de terc butilo (145 mg, 1,409 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (57,5 mg, 0,256 mmol) en MeOH (6,4 mL) se agitó por 4 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado.

(Paso 2) Síntesis de 7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



[1466] Una mezcla de metil 3-(4-fluoro-2-nitrofenil)acrilato (163 mg, 0,724 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (163 mg, 0,724 mmol) en MeOH (3,6 mL) se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, hexano : AcOEt = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 166,14 $[M+H]^+$.

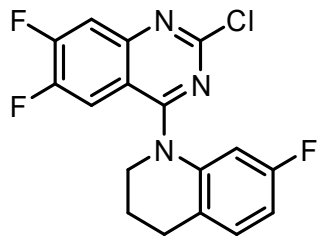
(Paso 3) Síntesis de 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina



[1467] Una mezcla de 7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (97 mg, 0,587 mmol) y BH_3 en THF (solución 0,2 M) (12,19 mg, 0,881 mmol) en THF (2,9 mL) se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, hexano : AcOEt = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado: ^1H

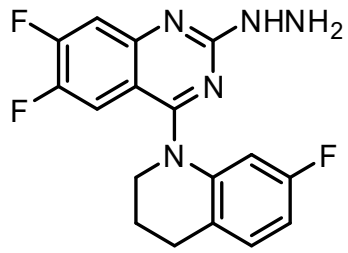
NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85 (ddt, J = 8,4, 6,6, 1,0 Hz, 1H), 6,27 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,39 – 3,20 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 2H).

(Paso 4) Síntesis de 2-cloro-6,7-difluoro-4-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinazolina



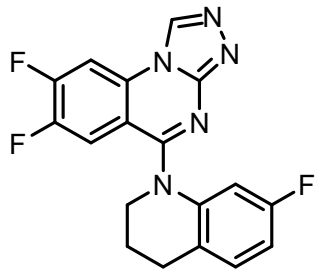
[1468] A una solución de 2,4-dicloro-6,7-difluoroquinazolina (0,89 g, 3,79 mmol) en DMF (18,93 ml) se adicionaron 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,573 g, 3,79 mmol) y hidruro de sodio (0,091 g, 3,79 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 350,14 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de 6,7-difluoro-4-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-hidrazinilquinazolina



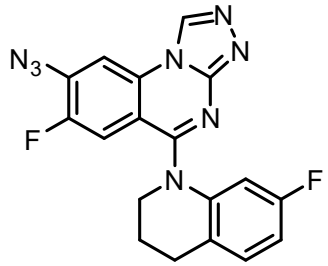
[1469] A una solución de 2-cloro-6,7-difluoro-4-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinazolina (0,35 g, crudo) en EtOH (5 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,015 g, 0,3 mmol) lentamente, y la mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente. Después de 0,5 h y 1 h, porciones adicionales de hidrato de hidrazina (0,015 g x 2, 0,6 mmol) se adicionaron lentamente a la solución, y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 346,14 $[M+H]^+$.

(Paso 6) Síntesis de 7,8-difluoro-5-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1470] Una mezcla de 6,7-difluoro-4-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-hidrazinilquinazolina (0,21 g, crudo) y trietoximetano (10 mL, 0,608 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 356,0 [M+H]+.

(Paso 7) Síntesis de 8-azido-7-fluoro-5-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



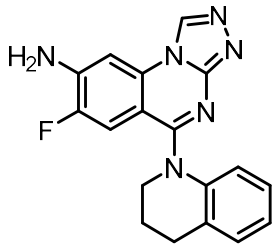
[1471] Una mezcla de 7,8-difluoro-5-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0,141 mmol) y azida de sodio (4,57 mg, 0,07 mmol) en DMSO (0,35 mL) se agitó a 60 °C por 30 min. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 379,19 [M+H]+.

(Paso 8) Síntesis de 7-fluoro-5-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-amina

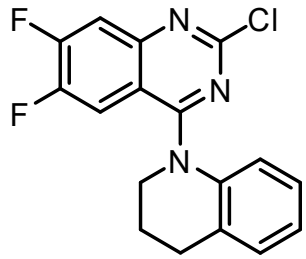
[1472] Una mezcla de 8-azido-7-fluoro-5-(7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (12mg, 0,032 mmol) y Pd/C (3 mg) en EtOH (0,16 mL) se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,28 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (ddt, J = 8,4, 6,4, 0,9 Hz, 1H),

7,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,47 – 6,37 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (p, J = 6,5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 353,3.

Ejemplo 217. 5-(3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-amina

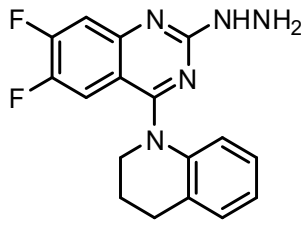


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoroquinazolina



[1473] A una solución de 2,4-dicloro-6,7-difluoroquinazolina (1,1 g, 4,68 mmol) en DMF (23,4 mL) se adicionaron 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (0,623 g, 4,68 mmol) y hidruro de sodio (0,112 g, 4,68 mmol), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 332,19 $[M+H]^+$.

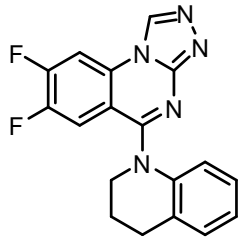
(Paso 2) Síntesis de 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-2-hidrazinilquinazolina



[1474] A una solución de 2-cloro-4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoroquinazolina (0,35 g, 1,055 mmol) en EtOH (5,28 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (0,017 g, 0,351 mmol), y la mezcla se agitó por 0,5 h. Después de 0,5 h y 1 h, porciones adicionales de hidrato de hidrazina (0,017 g x 2, 0,7 mmol) se adicionaron lentamente a la solución, y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La

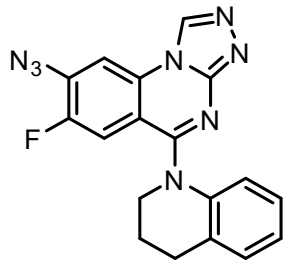
fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 328,14 $[M+H]^+$.

(Paso 3) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1475] Una mezcla de 4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-2-hidrazinilquinazolina (0,21 g, crudo) y trietoximetano (3 mL, 0,642 mmol) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para dar el producto deseado. LCMS(m/z) 338,18 $[M+H]^+$.

(Paso 4) Síntesis de 8-azido-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



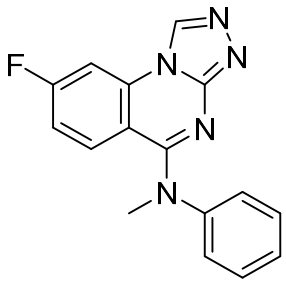
[1476] Una mezcla de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (62 mg, 0,184 mmol) y azida de sodio (12,55 mg, 0,193 mmol) en DMSO (0,92 mL) se agitó a 60 °C por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 361,19 $[M+H]^+$.

(Paso 5) Síntesis de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-8-amina

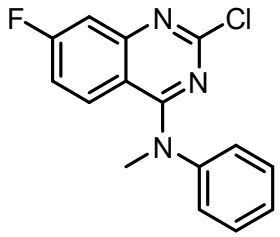
[1477] Una mezcla de 8-azido-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (51 mg, crudo) y Pd/C (5 mg) en EtOH (0,71 mL) se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de H_2. Después de la eliminación de Pd/C por filtración, el filtrado se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 85 : 15) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,23 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,06 – 6,97 (m, 3H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 335,2.

Ejemplo 218. 8-Fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

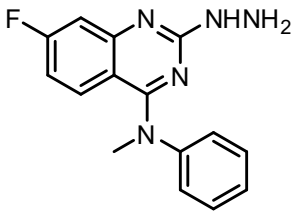


(Paso 1) Síntesis de 2-cloro-7-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



[1478] A una suspensión de 2,4-dicloro-7-fluoroquinazolina (100 mg, 0,461 mmol) en 2-propanol (2,3 mL) se adicionaron N-metilanilina (49,4 mg, 0,461 mmol) y HCl concentrado (37%, 15,62 mg, 0,428 mmol), y la mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, hexano : AcOEt = 10 : 0 - 6 : 4) para dar el producto deseado: LCMS(m/z) 288,08 [M+H]+.

(Paso 2) Síntesis de 7-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina



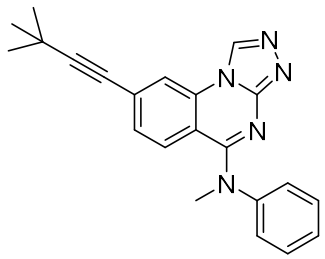
[1479] A 2-cloro-7-fluoro-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (25 mg, 0,087 mmol) se adicionó hidrato de hidrazina (21,75 mg, 0,434 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con

agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para dar el producto deseado: LCMS(m/z) 284,13 [M+H]+.

(Paso 3) Síntesis de 8-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

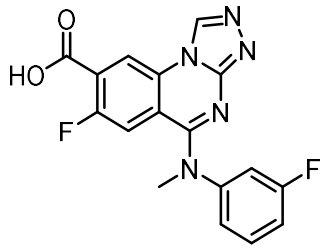
[1480] Una mezcla de 7-fluoro-2-hidrazinil-N-metil-N-fenilquinazolin-4-amina (12 mg, 0,042 mmol) y trietoximetano (18,83 mg, 0,127 mmol) se calentó a 70 °C por 20 min. La mezcla de reacción directamente se purificó mediante cromatografía de columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 9 : 1) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 6H), 7,04 – 6,94 (m, 1H), 3,67 (s, 3H); LCMS(m/z) 294,1.

Ejemplo 219. 8-(3,3-Dimetilbut-1-en-1-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina

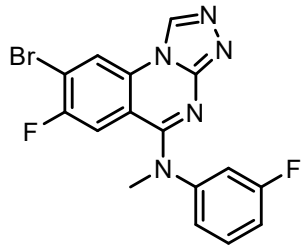


[1481] Una mezcla de 8-bromo-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (Ejemplo 28) (20 mg, 0,056 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (8,26 mg, 0,011 mmol), trietilamina (17,14 mg, 0,169 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (11,60 mg, 0,141 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,151 mg, 0,011 mmol) en acetonitrilo (0,28 mL) se trató en un reactor de microondas por 2 h a 80°C. La mezcla de reacción se sometió a extracción en fase sólida (se lavó con MeOH, luego se eluyó con NH_3 en MeOH) utilizando el cartucho Bond Elut SCX (Agilent), y las fracciones recolectadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (Metanol-d_4) δ 9,57 (s, 1H), 7,55 (m, 7H), 7,14 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (m, 9H); LCMS(m/z) 356,2.

Ejemplo 220. ácido 7-fluoro-5-((3-fluorofenil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carboxílico

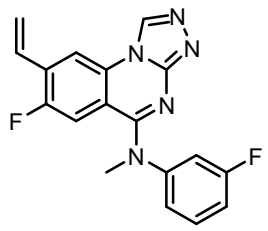


(Paso 1) Síntesis de 8-bromo-7-fluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1482] A una solución de 7-fluoro-N5-(3-fluorofenil)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Ejemplo 208) (315 mg, 0,965 mmol) en acetonitrilo (4,8 mL) se adicionaron nitrito de terc-butilo (149 mg, 1,448 mmol) y bromuro de cobre (II) (237 mg, 1,062 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y lavó sucesivamente con AcOEt y MeOH, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS(m/z) 390,09 / 392,09 $[M+H]^+$.

(Paso 2) Síntesis de 7-fluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-8-vinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



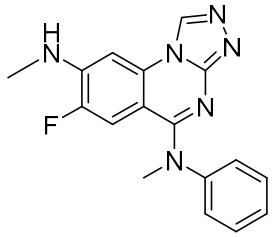
[1483] Una mezcla de 8-bromo-7-fluoro-N-(3-fluorofenil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (200 mg, crudo), K_3PO_4 (109 mg, 0,513 mmol), $Pd(OAc)_2$ (115 mg, 0,513 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (118 mg, 0,769 mmol) y

triciclohexilfosfina (28,7 mg, 0,103 mmol) en dioxano/agua (1:1, 2,3 mL) se agitó a 100 °C por 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna de Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 8 : 2) para dar el producto deseado.

(Paso 3) Síntesis de ácido 7-fluoro-5-((3-fluorofenil)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carboxílico

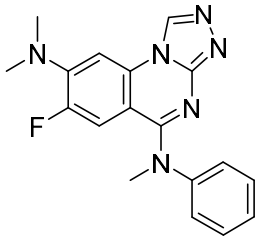
[1484] Una mezcla de 7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-8-vinilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina (50 mg, 0.148 mmol), óxido de osmio (VIII) (0.2 M en BuOH, 0.15 mL, 0.030 mmol) y periodato de sodio (79 mg, 0.371 mmol) en acetona/agua (1:1, 0.74 mL, ratio=1:1) se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Columna-Si, $CHCl_3$: MeOH = 10 : 0 - 8 : 2) para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 356.2.

Ejemplo 221. 7-fluoro-N5,N8-dimetil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



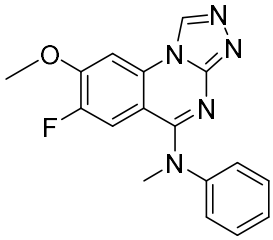
[1485] Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 182 (7.1 mg, 23 μmol) y solución de metilamina (9.8 M en metanol, 1.5 mL, 15 mmol) se calentó a 110 ° C en un reactor de microondas. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 4H), 6.46 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H); LCMS(m/z) 323.3.

Ejemplo 222. 7-fluoro-N5,N8,N8-trimetil-N5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



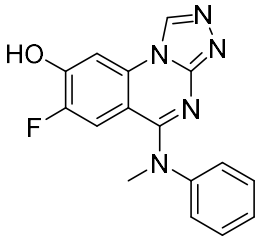
[1486] Ejemplo 222 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 221, excepto el uso de dimetilamina en lugar de metilamina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 4H), 6.46 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.11 (d, J = 2.4 Hz, 6H); LCMS(m/z) 337.3.

Ejemplo 223. 7-fluoro-8-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



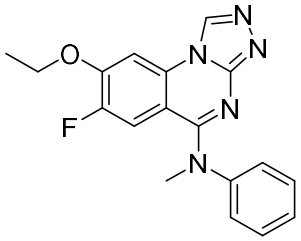
[1487] Ejemplo 223 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 221 usando una solución de amoniaco (7.0 M en metanol) en lugar de solución de metilamina (9.8 M en metanol). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 3H), 6.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 324.3.

Ejemplo 224. 7-fluoro-8-metoxi-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



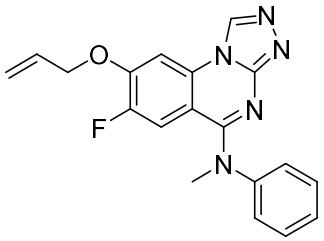
[1488] Solución acuosa de hidróxido de sodio (2.0 M, 3.0 mL, 6.0 mmol) se añadió mediante una jeringa a una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo182 (64.5 mg, 0.207 mmol) en dimetilsulfóxido (3.0 mL), y la mezcla resultante se calienta a 90 °C. Después de 1 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 4H), 6.79 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.52 (s, 3H); LCMS(m/z) 310.3.

Ejemplo 225. 8-etoxi-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



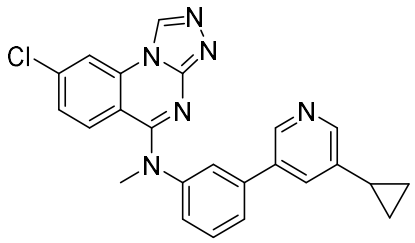
[1489] Yodoetano (9.1 µL, 110 µmol) se añadió mediante una jeringa a una mezcla vigorosamente agitada de carbonato de potasio (15.6 mg, 0.113 mmol) y Ejemplo 224 (7.00 mg, 22.6 µmol) en acetona (0.5 mL), y la mezcla resultante se calentó a 50 °C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 6.76 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 338.3.

Ejemplo 226. 8-(aliloxi)-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



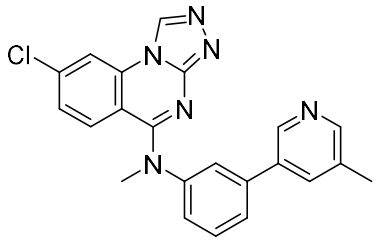
[1490] Ejemplo 226 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 225, excepto que se usó 3-bromoprop-1-eno en lugar de yoduro de etilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.34 (m, 5H), 6.72 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J = 17.4, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.52 (dt, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (dt, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.7 Hz, 3H); LCMS(m/z) 350.3.

Ejemplo 227. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilpiridina-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-amina



[1491] Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (9.5 mg, 24.4 μmol), ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico (6.05 mg, 37.1 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.73 mg, 2.4 μmol), y solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 122 μL, 244 μmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) se calentó a 100 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 – 8.24 (m, 2H), 7.80 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 4.0, 2.2 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 22.1, 8.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.17 – 1.00 (m, 2H), 0.83 (dt, J = 6.6, 4.3 Hz, 2H); LCMS(m/z) 427.3.

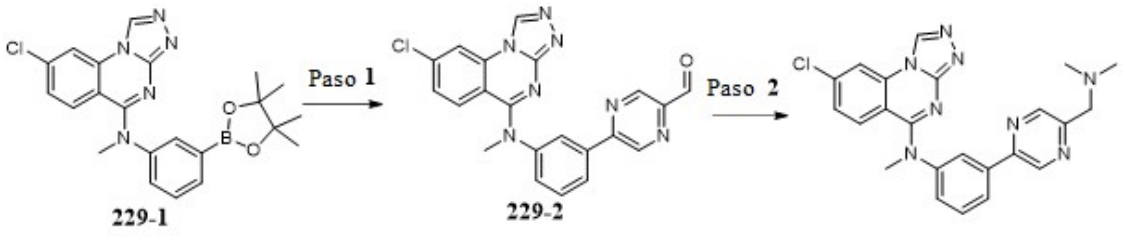
Ejemplo 228. 8-cloro-N-metil-N-(3-(5-metilpiridina-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1492] Ejemplo 228 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227 utilizando 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico y cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 – 8.33 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 29.8, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.3.

[1493] El compuesto 229-1 se preparó a partir del correspondiente bromuro Ejemplo 308 según el procedimiento descrito en el primer paso del Ejemplo 413.

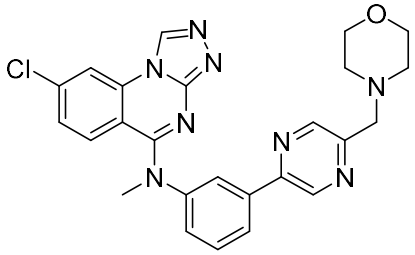
Ejemplo 229. 8-cloro-N-(3-(5-((dimetilamino)metil)pirazina-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1494] Paso 1: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 229-1 (50.0 mg, 11.5 μmol), 5-bromopirazina-2-carbaldehído (258 mg, 1.38 mmol), [2-(2-aminofenilo)fenilo]-cloro-paladio;diciclohexilo-[2-(2,4,6-triisopropilfenilo)fenilo]fosfano;diciclohexilo-[3-(2,4,6-triisopropilfenilo)fenilo]fosfano (43.0 mg, 27.3 μmol), y solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 1.1 mL, 2.3 mmol) en 1,4-dioxano (3.0 mL) se calentó a 60 °C. Después de 90 min, la mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL) secuencialmente. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0% a 100% metanol en diclorometano) para dar el Compuesto229-2.

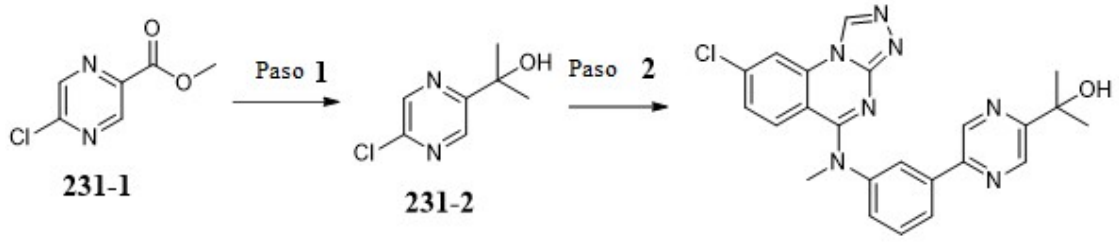
[1495] Paso 2: Una disolución de metilamina (2.0 M en tetrahidrofurano, 140 μL, 290 μmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada de ácido acético glacial (16.3 μL, 289 μmol), triacetoxiborohidruro de sodio (61.2 mg, 289 μmol), y el compuesto 229-2 (15.0 mg, 36.1 μmol) en diclorometano (1.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40 ° C. Después de 10 min, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 9.37 – 9.19 (m, 1H), 8.89 – 8.69 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.14 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (s, 6H); LCMS(m/z) 445.2.

Ejemplo 230. 8-cloro-N-metil-N-(3-(5-(morfolinometil)pirazina-2-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1496] Ejemplo 230 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 229, excepto que se usó morfolina pura en vez de una disolución de metilamina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 9.37 – 9.15 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 – 8.13 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.22 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (s, 2H); LCMS(m/z) 487.3.

Ejemplo 231. 2-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)pirazina-2-il)propan-2-ol

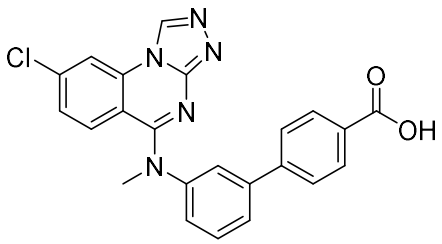


[1497] Paso 1: Bromo(metil)magnesio (3.0 M en éter dietílico, 2.9 mL, 8.7 mmol) se añadió con jeringa a una mezcla vigorosamente agitada de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 231-1, 500 mg, 2.90 mmol) en tetrahidrofurano (12.1 mL) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso (2.0 M, 18 mL, 36 mmol), luego extraído con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, fueron enjuagados con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, fueron filtrados, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0% a 30% acetato de etilo en hexanos) para dar el Compuesto231-2**.**

[1498] Paso 2: 2-(5-Chloropirazina-2-il)propan-2-ol (24.2 mg, 140 μmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada que contenía el compuesto 229-1 (12.2 mg, 28.9 mmol), [2-(2-aminofenilo)fenilo]-cloro-paladio;diciclohexilo-[2-(2,4,6-triisopropilfenilo)fenilo]fosfano;diciclohexilo-[3-(2,4,6-triisopropilfenilo)fenilo]fosfano (4.4 mg, 2.8 μmol), y solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 70.0 μL, 140 μmol) en 1,4-dioxano (1.0 mL). La reacción se selló y se calentó a 60 °C. Después de 90 min, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 20 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y agua (15 mL) secuencialmente. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.53 (s,

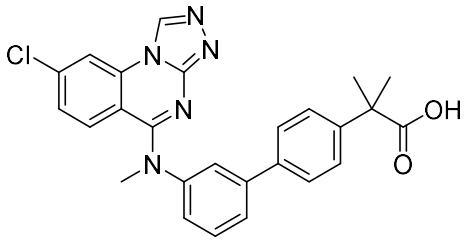
1H), 8.99 (d, J = 34.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 – 7.12 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 232. ácido 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4- carboxílico



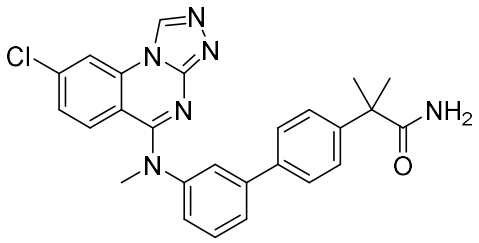
[1499] Ejemplo 232 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.05 (m, 2H), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 430.3.

Ejemplo 233. ácido 2-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)-2- metilpropanoico



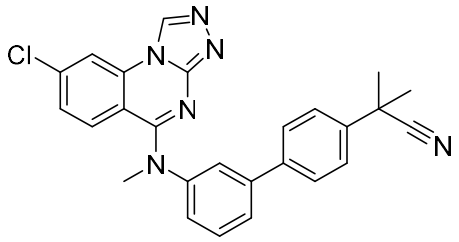
[1500] Ejemplo 233 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido 2-(4-boronofenilo)-2-metil- propanoico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 19.1, 5.0 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.59 (s, 6H); LCMS(m/z) 472.4.

Ejemplo 234. 2-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)-2-metilpropanamida



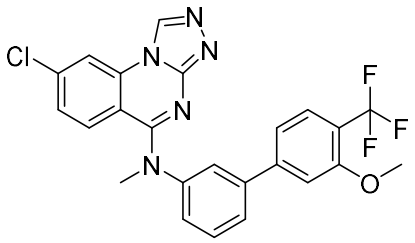
[1501] Una solucion de amoniaco (0.4 M en tetrahidrofurano, 700 µL, 300 µmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada de clorhidrato de 3- (etiliminometilenamino) -N, N-dimetil-propan-1-amina (26.4 mg, 138 µmol), *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (33.7 mg, 275 µmol), y Ejemplo 233 (13.0 mg, 27.5 µmol) en diclorometano (1.3 mL), y la mezcla resultante se calentó a 40 °C. Después de 2 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 471.3.

Ejemplo 235. 2-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)-2-metilpropanenitrile



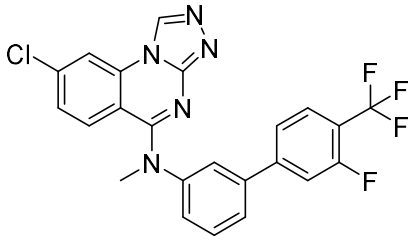
[1502] Ejemplo 235 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido [4-(1-ciano-1-metil-etilo)fenilo] borónico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 5H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.76 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.3.

Ejemplo 236. 8-cloro-N-(3'-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



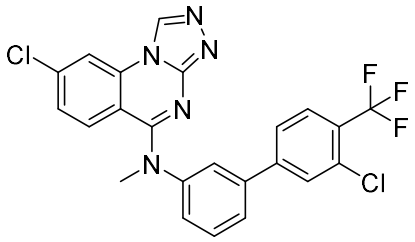
[1503] Ejemplo 236 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido [3-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo] borónico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 484.3.

Ejemplo 237. 8-cloro-N-(3'-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1504] Ejemplo 237 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido [3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo] borónico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.49 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 472.3.

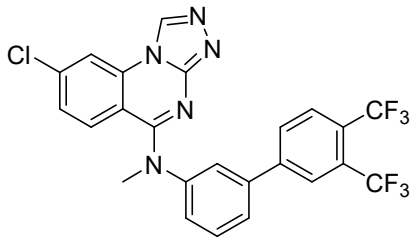
Ejemplo 238. 8-cloro-N-(3'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1505] Ejemplo 238 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido [3-cloro-4-(trifluorometil)fenilo] borónico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.81

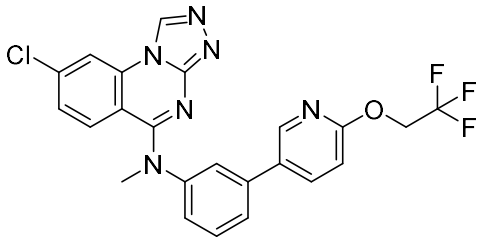
(m, 4H), 7.73 (dd, J = 20.9, 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 488.3.

Ejemplo 239. N-(3',4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



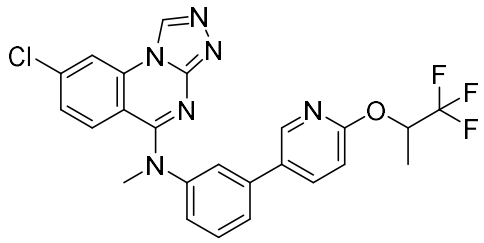
[1506] Ejemplo 239 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 227, excepto que se usó ácido [3,4-bis(trifluorometil)fenilo] borónico en vez de ácido (5-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 522.3.

Ejemplo 240. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



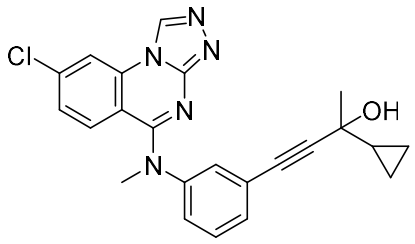
[1507] Hidruro de sodio (4.3 mg, 190 μmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 286 (5.00 mg, 12.4 μmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (13.3 μL, 185 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 50 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.96 (s, 2H); LCMS(m/z) 485.3.

Ejemplo 241. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



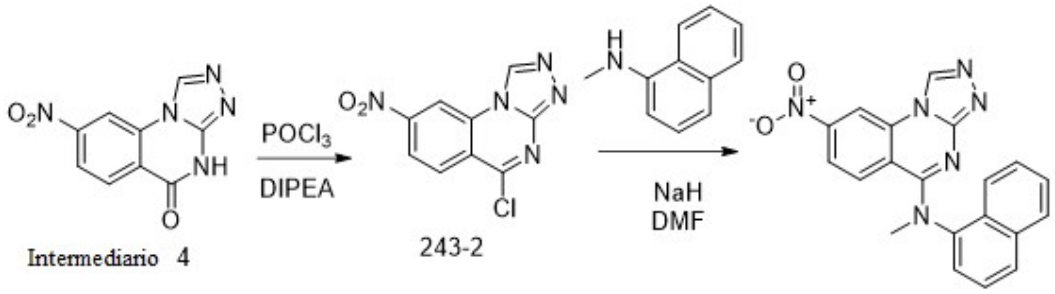
[1508] Ejemplo 241 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 240, excepto que se usó 1,1,1-trifluoropropan-2-ol en vez de 2,2,2-trifluoroetanol. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 5.88 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 499.3.

Ejemplo 242. 4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-2-ciclopropilbut-3-in-2-ol



[1509] 2-ciclopropilbut-3-in-2-ol (75% pureza por peso, 44 µL, 240 µmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (18.5 mg, 47.6 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (12.2 mg, 16.7 µmol), trietilamina (166 µL, 1.19 mmol), y bromuro de zinc (53.6 mg, 238 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (0.5 mL). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 110 °C. Después de 10 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 – 7.22 (m, 5H), 3.68 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.25 – 1.07 (m, 2H), 0.49 (q, J = 5.5, 4.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 418.1.

Ejemplo 243. N-metil-N-(naftalen-1-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

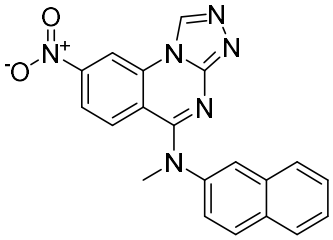


Intermediario 4 243-2

[1510] Síntesis de 5-cloro-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (Compuesto 243-2): Una mezcla de 8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5(4H)-ona (Intemediate 4, 1.0 g, 4.33 mmol) y tricloruro de fosforilo (13.3 g, 86 mmol) fue agitada a 100 °C por 6 h. La reacción fue monitoreada por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se evaporó a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional..

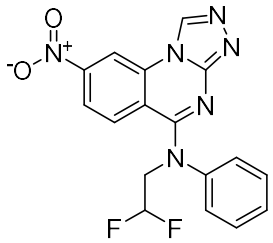
[1511] Síntesis de N-metil-N-(naftalen-1-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: A una solución cruda de 5-cloro-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (50 mg, 0.20 mmol) en DMF (5 ml) se añadió N-metilnaftalen-1-amina (22 mg, 0.14 mmol) y hidruro de sodio (5.6 mg, 0.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla fue diluida con AcOEt, lavado sucesivamente con agua y salmuera, y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% 0.1 % TFA 15 min para obtener el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.83 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.24 – 8.03 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); LCMS(m/z) 371.3.

Ejemplo 244. N-metil-N-(naftalen-2-il)-8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



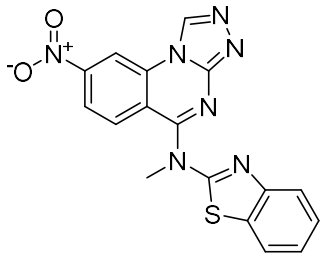
[1512] Ejemplo 244 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 243, excepto que se usó N-metilnaftalen-2-amina en vez de N-metilnaftalen-1-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.34 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); LCMS(m/z) 371.3.

Ejemplo 245. N-(2,2-difluoroetilo)-8-nitro-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



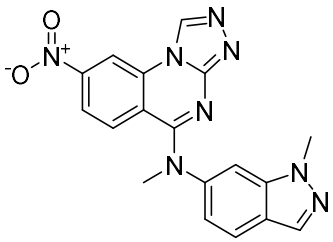
[1513] Ejemplo 245 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 243, excepto que se usó N-(2,2-difluoroetilo)anilina en vez de N-metilnaftalen-1-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.0-3.8 (m, 3H); LCMS(m/z) 371.3.

Ejemplo 246. N-metil-N-(8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)benzo[d]tiazol-2-amina



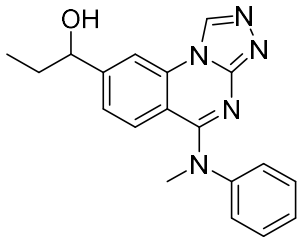
[1514] Ejemplo 246 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 243, excepto que se usó N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina en vez de N-metilnaftalen-1-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 378.2.

Ejemplo 247. N-metil-N-(8-nitro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)benzo[d]tiazol-2-amina



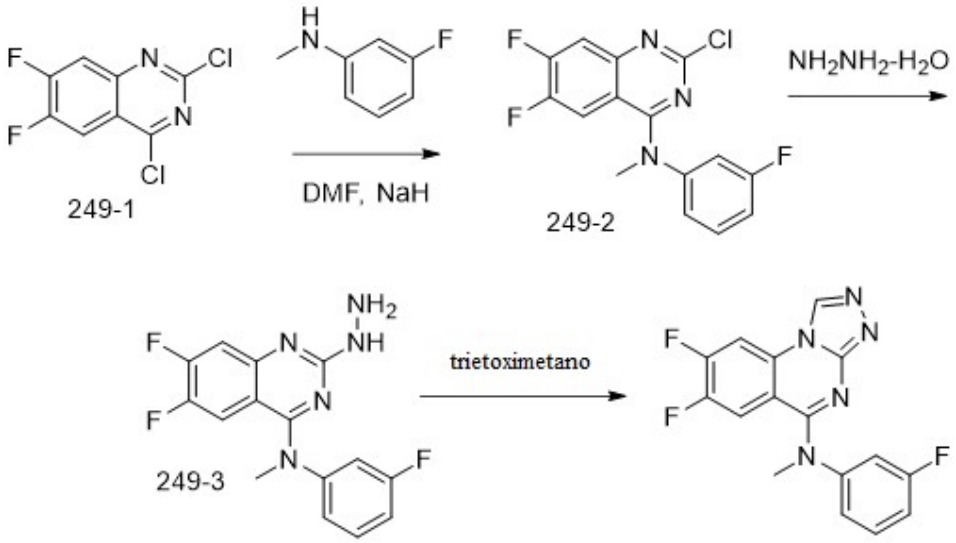
[1515] Ejemplo 247 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 243, excepto que se usó N,1-dimetil-1H-indazol-6-amina en vez de N-metilnaftalen-1-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 3H); LCMS(m/z) 375.2.

Ejemplo 248. 1-(5-(metil(fenilo)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il)propan-1-ol



[1516] Se evacuó un matraz y se alimentó con nitrógeno. Después THF (6 mL) y 5-(metil(fenilo)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído (Ejemplo 117, 25 mg, 0.082 mmol) se agregaron como una solución, la mezcla se mantuvo a 0 ° C en baño de agua helada. Luego se añadió EtMgBr (1,0 M, 0,082 mmol), la mezcla se agitó más a temperatura ambiente por 24 h, y luego se agregaron agua y DCM. La capa orgánica fue lavada sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y evaporada a presión reducida. Los productos brutos se sometieron a cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para obtener el compuesto del título como una mezcla de isomers: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.88 – 1.66 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 334.3.

Ejemplo 249. 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

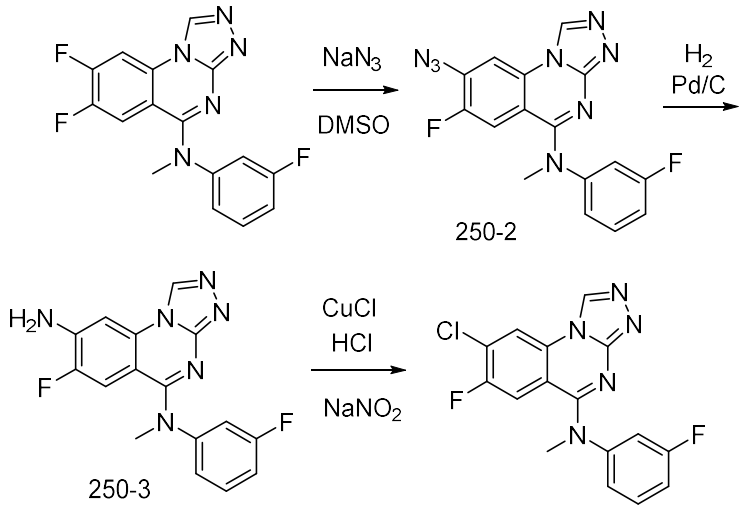


[1517] Síntesis de 2-cloro-6,7-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 249-2): A una solución de 2,4-dicloro-6,7-difluoroquinazolina (Compuesto 249-1, 3 g, 12.8 mmol) en DMF (20 ml) fueron agregados 3-fluoro-N-metilanilina (1.76 g, 14 mmol) y hidruro de sodio (587 mg, 14.7 mmol) entonces la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[1518] Síntesis de 6,7-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-2-hidrazineilo-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 249-3): Hidrato de hidrazina (0.018 g, 0.23 mmol) se añadió lentamente a una solución cruda y agitada de 2-cloro-6,7-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 249-2, 254 mg, 0.78 mmol) en etanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con DCM, y luego lavada sucesivamente con agua y salmuera, y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[1519] Síntesis de 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una mezcla cruda de 6,7-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-2-hidrazinil-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 249-3) (340 mg, 1.06 mmol) y trietoximetano (789 mg, 5.32 mmol) fue agitada a 100 °C por 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa. ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 2H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 330.3.

Ejemplo 250. 8-cloro-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



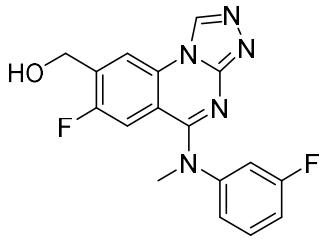
[1520] Síntesis de 8-azido-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 250-2): A una solución de 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 249, 2.4 g, 7.71 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió azida de sodio (2.5 g, 38.8 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 a 100 °C. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, y luego lavada sucesivamente con agua y salmuera, y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[1521] Síntesis de 7-fluoro-N5-(3-fluorofenilo)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (Compuesto 250-3): A una solución cruda de 8-azido-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (2) (0.6 g, 1.7 mmol) en etanol (5 ml) se añadió Pd/C y la suspensión se agitó durante 5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de gas hidrógeno. Se eliminó el Pd / C mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso.

[1522] Síntesis de 8-cloro-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solución de nitrito de sodio (23.3 mg, 0.33 mmol) en agua (2ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de 7-fluoro-N5-(3-fluorofenilo)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina (100 mg, 0.306 mmol) en ácido clorhídrico (37% w/v, 4 ml) a 0°C. La solución fue agitada a0 °C por 30 min y luego se agrega en porciones a una solución hirviendo agitada de cloruro de cobre (I) (48 mg, 0.33 mmol) en ácido clorhídrico (37% w/v, 2 ml). La mezcla agitada se hirvió durante 15 min más y dejar enfriar durante la noche. Se añadió agua, y el producto se extrajo en DCM. El extracto de eterato se lavó con agua, 10% w/v

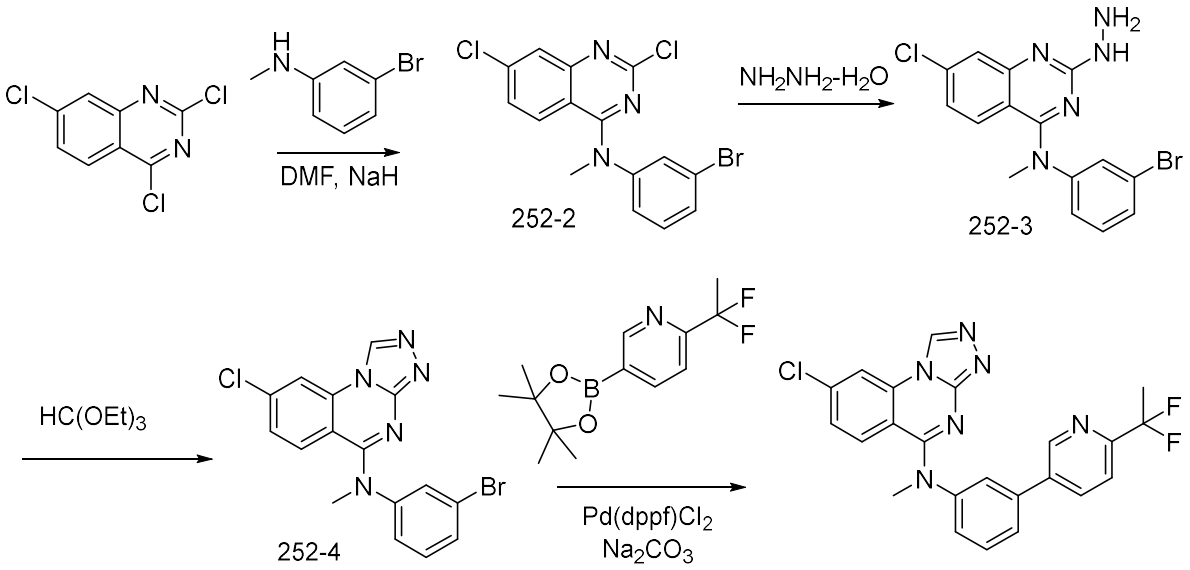
solución de hidróxido de sodio y luego secada sobre $MgSO_4$. El solvente eliminado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.22 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.8, 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 346.

Ejemplo 251. (7-fluoro-5-((3-fluorofenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il) metanol



[1523] A una solución de metiltiometil p-tolil sulfona(131 mg, 0.6 mmol) en DMF (5 mL) se añadió 60% hidruro de sodio (24 mg, 0.6 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 1 h seguido de la adición de 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 249, 100 mg, 0.30 mmol). Luego se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente por 24 h y fue apagado mediante la adición de 5 ml 10% HCl. A la mezcla se le añadió DCM y agua. La fase orgánica se lavó luego con agua y salmuera, secada sobre $MgSO_4$. y concentrada a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa. ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.71 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.53 (m, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 3H), 6.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.2.

Ejemplo 252. 8-cloro-N-(3-(6-(1,1-difluoroetilo)piridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1524] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 252-2): A una solución de 2,4,7-tricloroquinazolina (1 g, 4.28 mmol) en DMF (20 ml) fueron agregados 3-fluoro-N-metilanilina (837 mg, 4.5 mmol) y hidruro de sodio (965 mg, 24.1 mmol). La mezcla se agitó por 24 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

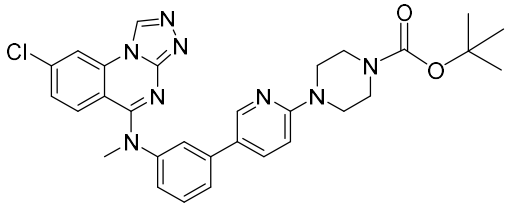
[1525] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-2-hidrazinil-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 252-3): Hidrato de hidrazina (2.8 g, 56.4 mmol) se añadió lentamente a una solución cruda y agitada de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (252-2) (800 mg, 2.1 mmol) en etanol (6 ml) y THF (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla se evaporó y luego disuelto en DCM y luego lavada sucesivamente con agua y salmuera, y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[1526] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 252-4): Una mezcla cruda de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-2-hidrazineilo-N-metilquinazolina-4-amina (252-3) (550 mg, 1.45 mmol) y trietoximetano (3.2 g, 21 mmol) fue agitada a 100 °C por 4 h. Hexanos fueron agregados a la mezcla de reacción para precipitar un producto crudo , que se usó en el siguiente paso.

[1527] Síntesis de 8-cloro-N-(3-(6-(1,1-difluoroetilo)piridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: A una solución de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (252-4, 20 mg, 0.05 mmol) y 2-(1,1-difluoroetilo)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina (15 mg, 0.056 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) fueron agregados $Pd(dppf)Cl_2$ (8 mg, 0.01 mmol) y 2 ml de una solución

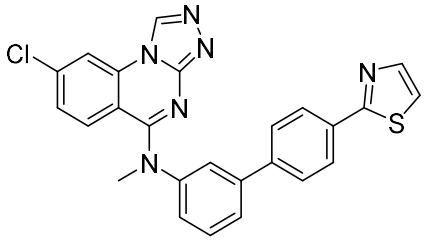
acuosa saturada de Na_2CO_3. La mezcla fue agitada a 90 °C por 10 min. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa. ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.74 (d, J = 24.2 Hz, 3H), 7.64 – 7.34 (m, 2H), 7.26-7.3 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.06 (t, J = 18.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 451.4.

Ejemplo 253. 4-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



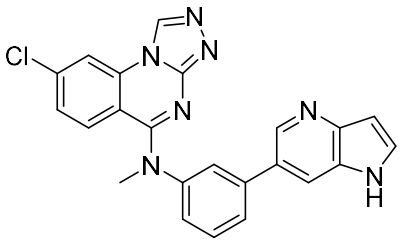
[1528] Ejemplo 253 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 7H), 3.65 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 4H), 1.49 (d, J = 20.5 Hz, 9H); LCMS(m/z) 571.3.

Ejemplo 254. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



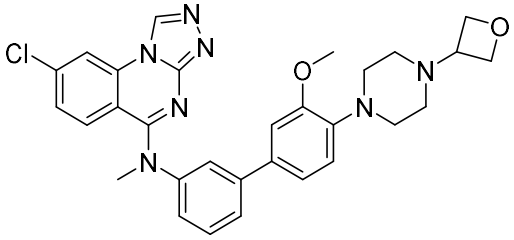
[1529] Ejemplo 254 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.15 – 7.92 (m, 4H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 9.5 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 469.3.

Ejemplo 255. N-(3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



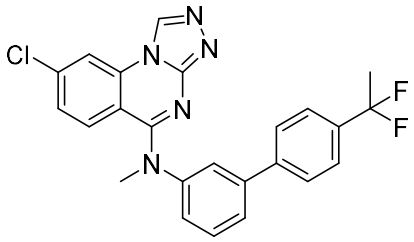
[1530] Ejemplo 255 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.56 (s, 1H), 8.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LCMS(m/z) 426.2.

Ejemplo 256. 8-cloro-N-(3'-metoxi-4'-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



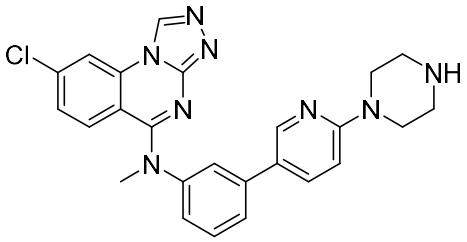
[1531] Ejemplo 256 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 4.50 (tt, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.86 (s, 4H), 3.31 (d, J = 1.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 556.4.

Ejemplo 257. 8-cloro-N-(4'-(1,1-difluoroetilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



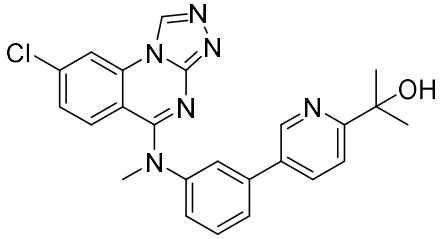
[1532] Ejemplo 257 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.97 (d, J = 36.2 Hz, 3H); LCMS(m/z) 450.3.

Ejemplo 258. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



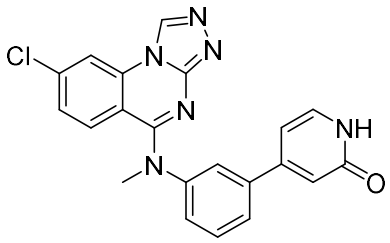
[1533] A una solución de 4-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 253, 20 mg, 0.05 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. El residuo se evaporó a presión reducida y luego purificado por cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.04 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (s, 8H); LCMS(m/z) 471.3.

Ejemplo 259. 2-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)propan-2-ol



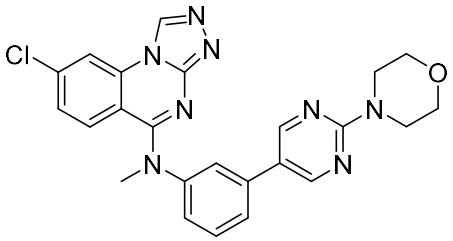
[1534] Ejemplo 259 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.67 (s, 5H); LCMS(m/z) 445.3.

Ejemplo 260. 2-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)propan-2-ol



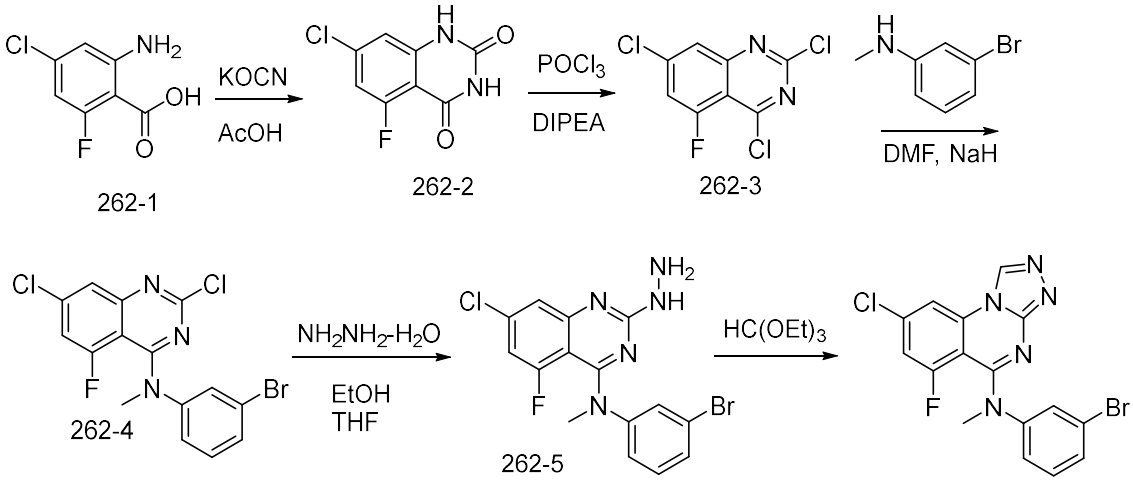
[1535] Ejemplo 260 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 4.93 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.50 (tt, J = 7.2, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); LCMS(m/z) 403.3.

Ejemplo 261. 8-cloro-N-metil-N-(3-(2-morfolinopirimidina-5-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1536] Ejemplo 261 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 7H), 3.65 (dd, J = 6.8, 3.6 Hz, 4H); LCMS(m/z) 473.2.

Ejemplo 262. N-(3-bromofenilo)-8-cloro-6-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1537] Síntesis de 7-cloro-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 262-2): A una solución de ácido 2-amino-4-cloro-6-fluoro benzoico (5.0 g, 26.4 mmol) disuelto en ácido acético (20 ml) se añadió KOCN (3.2 g, 39.6 mmol) disuelto en 10 ml de agua y después se agitó a temperatura ambiente por 5 hrs. Se añadió otra porción de KOCN (640 mg, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas más. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de NaHCO3 a la mezcla, y se filtraron los sólidos.

[1538] Síntesis de 2,4,7-tricloro-5-fluoroquinazolina (Compuesto 262-3): Una mezcla de 7-cloro-5-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Compuesto 262-2, 1.3 g, 6.06 mmol), tricloruro de fosforilo (2.3 g, 15.1 mmol) y DIPEA (2.2 ml, 12.12 mmol) fue agitada a 100 °C por 1 h. La reacción fue monitoreada por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, evaporada a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en fase normal Hex:EtOAc 1:2. Las fracciones apropiadas se evaporaron y se usaron en el siguiente paso..

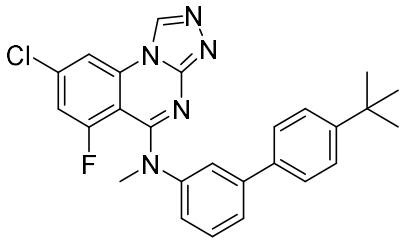
[1539] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 262-4): Una solucion de 3-bromo-N-metilanilina (160 mg, 0.86 mmol) y hidruro de sodio (109 mg, 2.7 mmol) en DMF fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla 2,4,7-tricloro-5-fluoroquinazolina (Compuesto 262-3, 173 mg, 0.68 mmol) fue añadido y la mezcla se agitó durante 24h a temperatura ambiente. Agua y DCM fueron agregados a la mezcla y la fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y evaporada a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso.

[1540] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-2-hidrazineilo-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 262-5): Hidrato de hidrazina (1 g, 20.2 mmol) se añadió lentamente a una solución cruda y agitada de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 262-4) (300 mg, 0.74 mmol) en etanol 6 ml y THF 1 ml a temperatura ambiente. La mezcla fue evaporada a presión reducida y disuelta con DCM y luego lavada sucesivamente con agua y salmuera y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[1541] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una mezcla cruda de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-2-hidrazinil-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 262-5) (200 mg, 0.5 mmol) y trietoximetano (1.4 g, 10 mmol) fue agitada a 95 °C por 4 h. El residuo se evaporó a presión reducida y luego cromatografía de fase inversa purificada ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J =

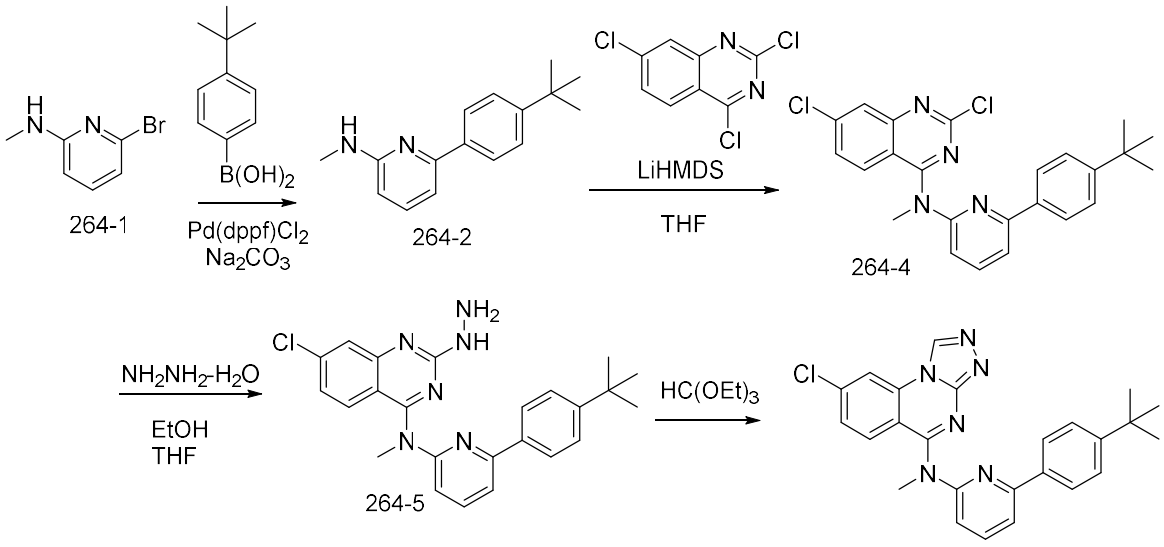
2.1 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 408.2.

Ejemplo 263. N-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-6-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1542] Ejemplo 263 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252, excepto que se usó Ejemplo 262 en vez de Compuesto 252-4 y ácido (4-(terc-butilo)fenilo) borónico en vez de 2-(1,1-difluoroetilo)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4.

Ejemplo 264. N-(6-(4-(terc-butilo)fenilo)piridin-2-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



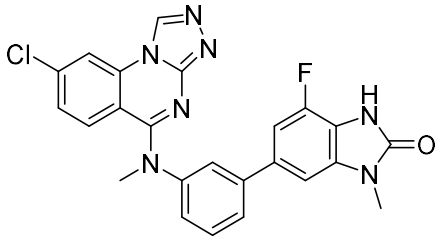
[1543] La ruta sintética para preparar 6-(4-(terc-butilo)fenilo)-N-metilpiridina-2-amina.(Compuesto 264-2) fue análoga a la utilizada en la preparación de Example 252.

[1544] Síntesis de N-(6-(4-(terc-butilo)fenilo)piridin-2-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 264-4): a una solucion de 2,4,7-tricloroquinazolina (173 mg, 0.68 mmol) en THF (5 ml) at -20 °C fueron agregados 6-(4-(terc-butilo)fenilo)-N-metilpiridina-

2-amina (160 mg, 0.86 mmol) y LiHMDS en THF(1M, 0.3 ml, 0.32 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a - 20 °C. Agua y DCM fueron agregados a la mezcla y la fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y evaporada a presión reducida. Los sólidos se utilizaron en el siguiente paso.

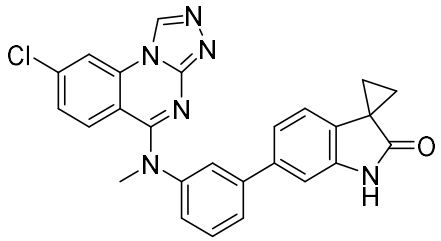
[1545] Las rutas sintéticas para preparar Compuesto 264-5 y los compuestos del título eran análogos a los descritos en la preparación del Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.30 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 443.4.

Ejemplo 265. 6-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-4-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-one



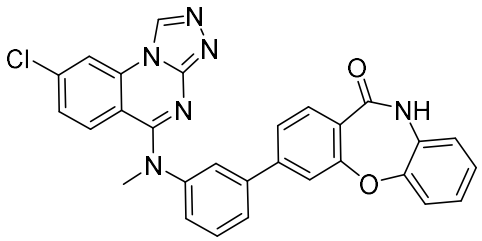
[1546] Ejemplo 265 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 3H); LCMS(m/z) 474.4.

Ejemplo 266. 6'-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)spiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



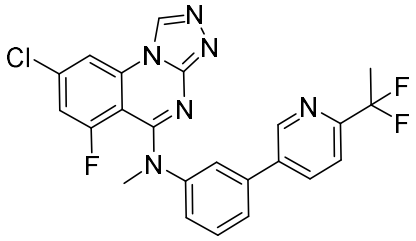
[1547] Ejemplo 266 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.78 – 1.53 (m, 4H); LCMS(m/z) 467.2.

Ejemplo 267. 3-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona



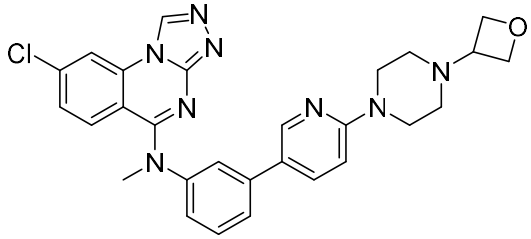
[1548] Ejemplo 267 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.81 (m, 3H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 519.4.

Ejemplo 268. 8-cloro-N-(3-(6-(1,1-difluoroetilo)piridin-3-il)fenilo)-6-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1549] Ejemplo 268 fue preparado de una manera similar al Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.51 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 23.4, 9.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.17 – 1.78 (m, 3H); LCMS(m/z) 469.4.

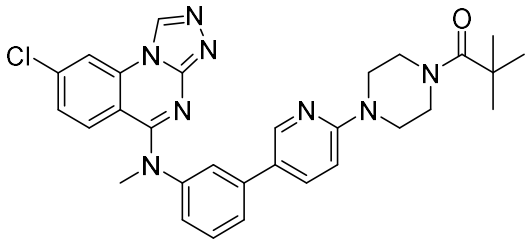
Ejemplo 269. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1550] Una solucion de 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 258, 20 mg, 0.04 mmol) y oxetan-3-ona (10 mg, 0.15 mmol) en THF(5 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro de sodio

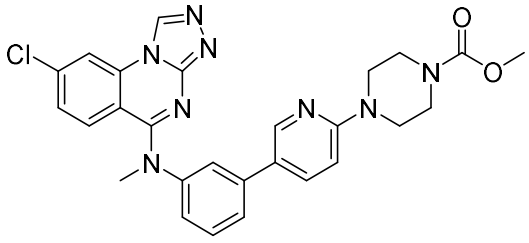
(40 mg, 0.19 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hr. Agua y DCM fueron agregados a la mezcla y la fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y evaporada a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.58 – 8.36 (m, 2H), 8.02 – 7.88 (m, 1H), 7.82 – 7.56 (m, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 4.40 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 8H); LCMS(m/z) 527.3.

Ejemplo 270. 1-(4-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropano-1-ona



[1551] Una solucion de 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 258, 20 mgs, 0.04 mmol) y anhídrido piválico (10 mgs, 0.15 mmol) en piridina (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 24 hrs. se evaporó la mezcla de reacción y luego purificado en cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 10.9 Hz, 7H), 3.74 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 4H), 1.34 (s, 9H); LCMS(m/z) 555.4.

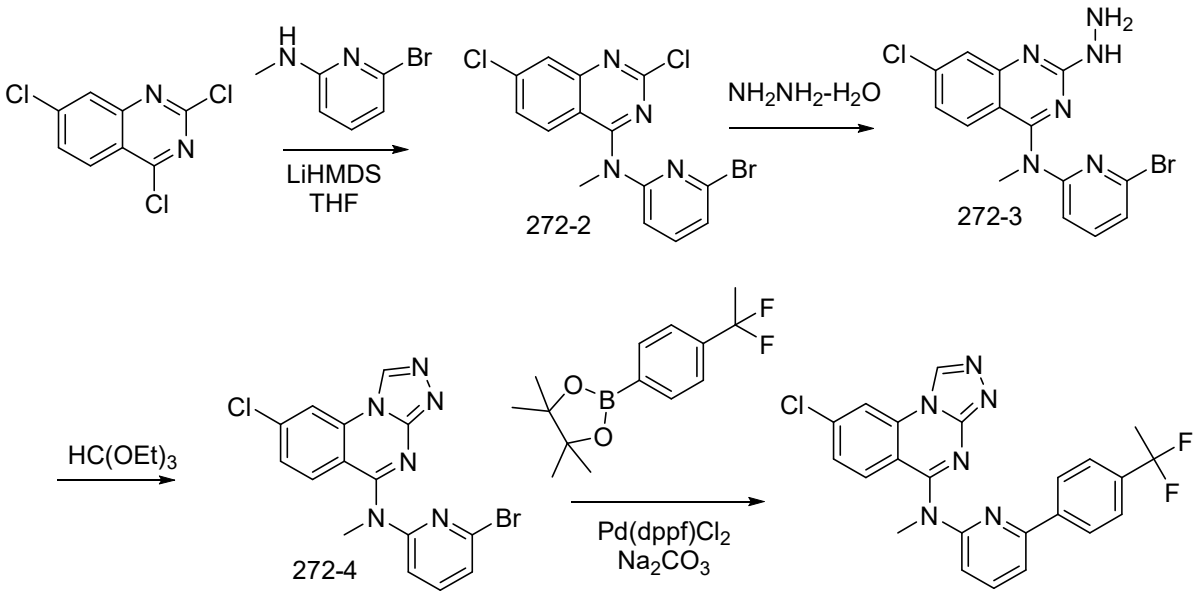
Ejemplo 271. 1-(4-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2,2-dimetilpropano-1-ona



[1552] Ejemplo 271 fue preparado en un procedimiento análogo a la preparación del Ejemplo 270. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd,

J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 – 3.62 (m, 8H); LCMS(m/z) 529.4.

Ejemplo 272. 8-cloro-N-(6-(4-(1,1-difluoroetilo)fenilo)piridin-2-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

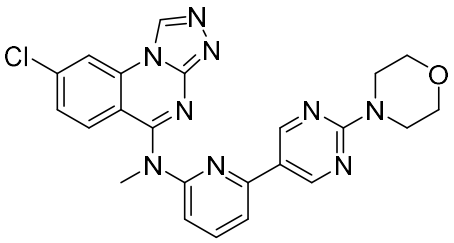


[1553] Síntesis de N-(6-bromopiridin-2-il)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 272-2): Una solucion de 2,4,7-tricloroquinazolina (280 mg, 1.2 mmol) en THF(5 ml) at -20 C fueron agregados 6-bromo-N-metilpiridina-2-amina (234 mg, 1.25 mmol) y LiHMDS en THF(1.0 M, 1.6 ml, 1.2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a -20 °C. Agua y DCM fueron agregados a la mezcla y la fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y evaporada a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

[1554] Síntesis de Compuestos 272-3 y 272-4 se lograron mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar el Ejemplo 249.

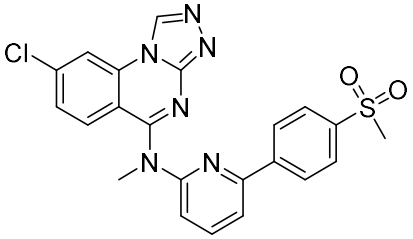
[1555] El paso final de la síntesis de 8-cloro-N-(6-(4-(1,1-difluoroetilo)fenilo)piridin-2-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina se logró a través de un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 252. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.04 – 1.76 (m, 3H); LCMS(m/z) 451.4.

Ejemplo 273. 8-cloro-N-metil-N-(6-(2-morfolinopirimidina-5-il)piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



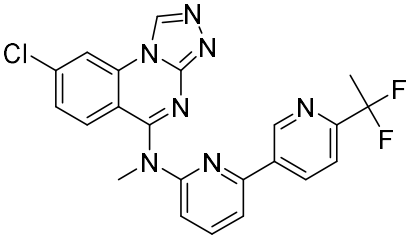
[1556] Ejemplo 273 se sintetizó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 272. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.68 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 1H), 3.99 – 3.68 (m, 11H); LCMS(m/z) 474.4.

Ejemplo 274. 8-cloro-N-metil-N-(6-(4-(metilsulfonilo)fenilo)piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



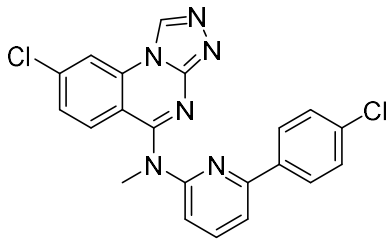
[1557] Ejemplo 274 se sintetizó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 272. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.4 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.17 – 6.95 (m, 9H), 3.14 (s, 6H); LCMS(m/z) 465.3.

Ejemplo 275. 8-cloro-N-(6'-(1,1-difluoroetilo)-[2,3'-bipiridina]-6-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



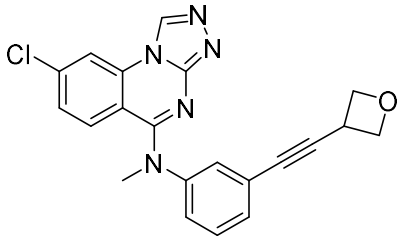
[1558] Ejemplo 275 se sintetizó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 272. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 – 7.30 (m, 4H), 7.25 – 6.74 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.24 – 1.73 (m, 3H); LCMS(m/z) 452.3.

Ejemplo 276. 8-cloro-N-(6-(4-clorofenilo)piridin-2-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



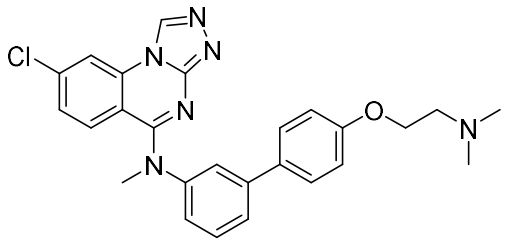
[1559] Ejemplo 276 se sintetizó de manera similar a la descrita para el Ejemplo 272. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 – 7.01 (m, 6H), 3.90 (s, 3H); LCMS(m/z) 421.3.

Ejemplo 277. 8-cloro-N-metil-N-(3-(oxetan-3-iletinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



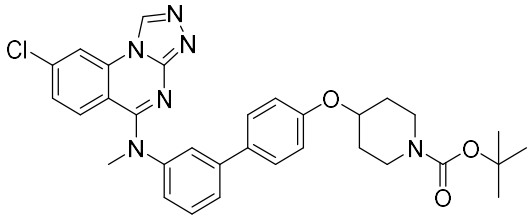
[1560] Se cargó un vial con barra de agitación con N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 50 mg, 0.13 mmol), 3-etiniloxetano (21 mg, 0.26 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (0.9 mg, 0.0013 mmol), y CuI (1.2 mg, 0.0064 mmol). Luego, el vial se cargó con DMF (2.0 mL) y DIPEA (0.045 mL, 0.26 mmol) y la suspensión burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos.La reaction se calentó a 100 °C por 24 horas, momento en el que la LC/MS indicó una conversión incompleta. Una porción adicional de alquino, Pd, CuI, y DIPEA fueron agregados y la reacción se calentó durante 24 horas más.LC / MS indicó una conversión casi completa y la reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y se eluyó con EtOAc. El filtrado se evaporó hasta un residuo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en fase normal usando 3:1 EtOAc:EtOH en heptanos. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 4H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H), 4.12 (ddd, J = 15.6, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.1.

Ejemplo 278. 8-cloro-N-(4'-(2-(dimetilamino)etoxi)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



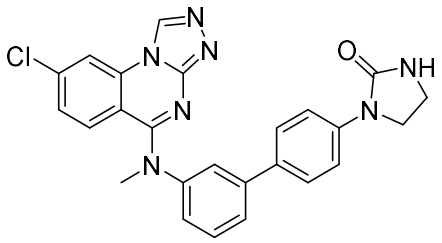
[1561] Se cargó un vial con barra de agitación con N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 30 mg, 0.077 mmol), N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanamina (45 mg, 0.15 mmol), y (dtbpf)$PdCl_2$ (2.7 mg, 0.004 mmol). Luego, el vial se lavó con nitrógeno y cargado de dioxano (1.0 mL) y nitrógeno burbujeado 2M a Na_2CO_3 acuoso (0.2 mL). La reacción se calentó a 50°C y monitorizado a través de LC / MS. Una vez completada (aproximadamente 18 horas), la reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y se eluyó con EtOAc. Luego se evaporó el filtrado y el residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 4H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 473.2.

Ejemplo 279. 4-((3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



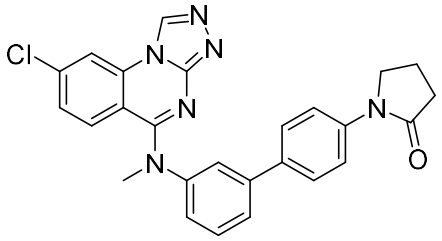
[1562] Ejemplo 279 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 5H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 585.2.

Ejemplo 280. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)imidazolidin-2-ona



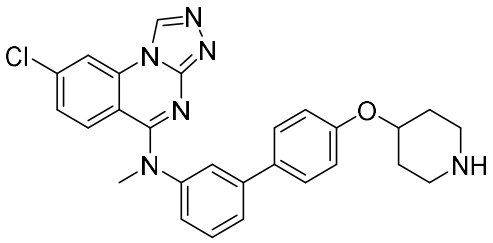
[1563] Ejemplo 280 se sintetizó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.86 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 2H); LCMS(m/z) 470.1.

Ejemplo 281. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)pirrolidin-2-ona



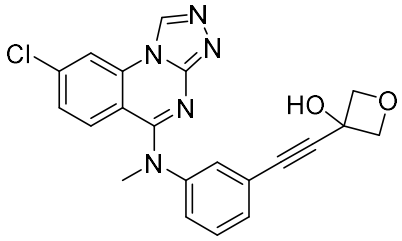
[1564] Un vial de reacción de microondas (0.5-2 mL) con paleta de agitación se cargó con 1-(4-bromofenilo)pirrolidin-2-ona (15 mg, 0.064 mmol), bis(pinacolato)diboron (20 mg, 0.077 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (4.5 mg, 0.0064 mmol), y KOAc (19 mg, 0.19 mmol). Luego, el vial se lavó con nitrógeno y cargado de dioxano (1.0 mL). La reacción fue irradiada (Biotage Initiator) a 120 ° C hasta que se observó la conversión completa al boronato intermedio mediante LC / MS (típicamente 45-90 minutos). N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (25 mg, 0.064 mmol) y nitrógeno burbujeado 2M a Na_2CO_3 acuoso (0.16 mL) luego se añadieron y la reacción se calentó a 100ºC hasta que se observó la conversión completa mediante LC / MS (típicamente 15-60 minutos). Luego, la reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y eluido con EtOAc. El filtrado se evaporó, y el residuo fue purificado mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 3H), 7.66 – 7.61 (m, 3H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.25 – 2.14 (m, 2H); LCMS(m/z) 469.1.

Ejemplo 282. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(piperidin-4-iloxi)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



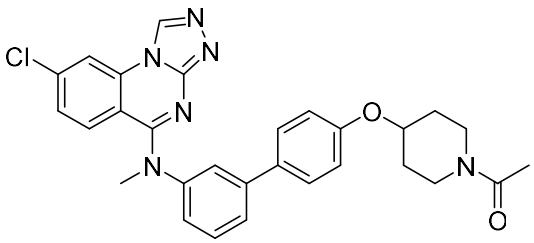
[1565] A una solución de 4-[4-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]fenoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 279, 98 mg, 0.15 mL) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0.23 mL, 3.0 mmol). Después de 3 horas, se evaporó la reacción.. El residuo resultante se purificó mediante prep-HPLCpara dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 4H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 4.73 – 4.64 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 485.2.

Ejemplo 283. 3-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)oxetan-3-ol



[1566] Ejemplo 283 se sintetizó de manera similar al procedimiento descrito para el Ejemplo 277. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1.

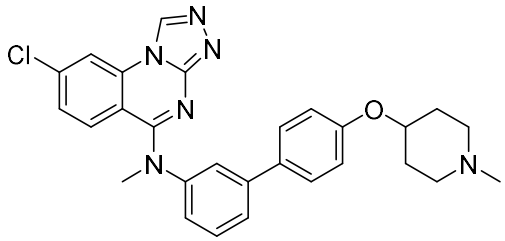
Ejemplo 284. 1-(4-((3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)oxi)piperidin-1-il)etano-1-ona



[1567] Una suspensión de 8-cloro-N-metil-N-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 282, 10 mg, 0.017 mmol) en DCM (0.75

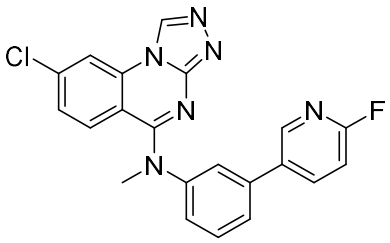
mL) fue tratada con anhídrido acético(0.017 mmol) y agitada a temperatura ambiente. Después de 2 horas, trietilamina (0.002 mL, 0.017 mmol) se añadió y la solución se agitó una hora más, momento en el que la LC/EM indicó una conversión completa. La reacción se evaporó , y el residuo fue purificado mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.56 – 1.42 (m, 1H); LCMS(m/z) 527.2.

Ejemplo 285. 8-cloro-N-metil-N-(4'-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



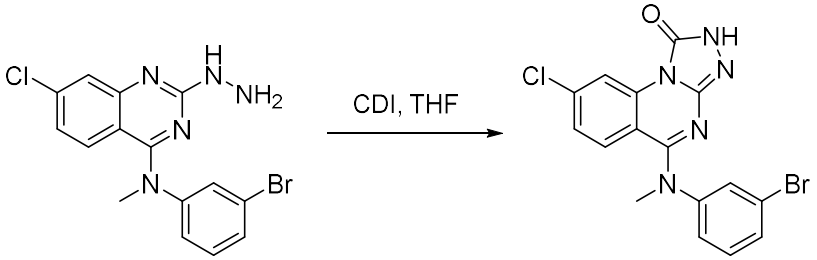
[1568] Una suspensión de 8-cloro-N-metil-N-[3-[4-(4-piperidiloxi)fenilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 282, 15 mg, 0.025 mmol) en DCM (1.0 mL) se trató con formaldehído (0,005 mL, 0,063 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. $Na(OAc)_3BH$ (5.8 mg, 0.028 mmol) Luego se añadió y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una segunda porción de borohidruro, y la reacción se agitó durante 45 minutos más para afectar la conversión completa. La reacción se evaporó , y el residuo fue purificado mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 3H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 4.81 – 4.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 10.1, 4.8 Hz, 3H), 2.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 1H); LCMS(m/z) 499.2.

Ejemplo 286. 8-cloro-N-(3-(6-fluoropiridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



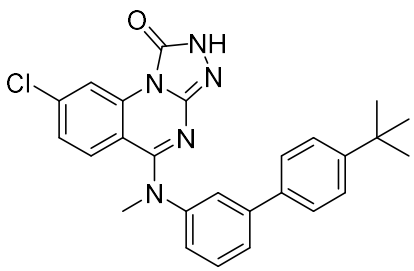
[1569] Ejemplo 286 se sintetizó de manera similar al procedimiento descrito para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (td, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 405.1.

Ejemplo 287. 5-((3-bromofenilo)(metil)amino)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-1(2H)-ona



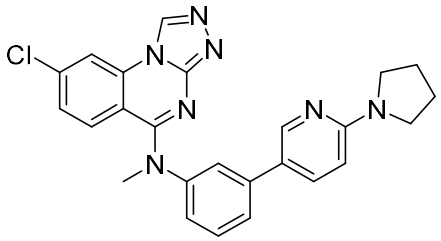
[1570] Una solucion de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-2-hidrazino-N-metil-quinazolina-4-amina (216 mg, 0.46 mmol) y carbonildiimidazol (CDI, 89 mg, 0.55 mmol) en THF(4 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego se evaporó la solución y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 10% MeOH/DCM. Una porción se purificó adicionalmente mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.0/404.0.

Ejemplo 288. 5-((4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)(metil)amino)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-1(2H)-ona



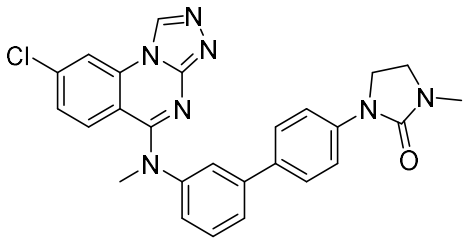
[1571] Se cargó un vial con barra de agitación con 5-(3-bromo-N-metil-anilino)-8-cloro-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-1-ona (Ejemplo 287, 36 mg, 0.079 mmol), ácido4-terc-butilfenil borónico (15 mg, 0.083 mmol), y $Pd(PPh_3)Cl_2$ (5.5 mg, 0.008 mmol). Luego, el vial se lavó con nitrógeno y cargado de dioxano (1.0 mL) y nitrógeno burbujeado 2M en Na_2CO_3 acuoso (0.08 mL). La reacción se calentó a 100 ° C durante 18 horas, momento en el que la LC / MS indicó una conversión parcial. Una porción adicional de ácido borónico, catalizador y base fueron agregados y la reacción se calentó durante 4,5 horas más, momento en el que la LC/MSindicó una conversión casi completa. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite. y eluido con EtOAc. El filtrado se evaporó, y el residuo fue purificado mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 4H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LCMS(m/z) 458.2.

Ejemplo 289. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



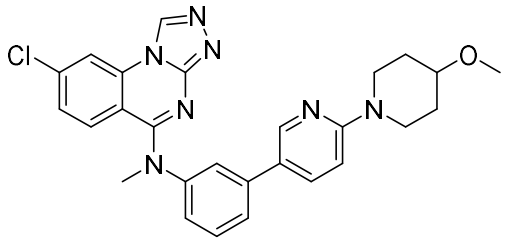
[1572] Una solucion de 8-cloro-N-[3-(6-fluoro-3-piridilo)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 286, 16.5 mg, 0.037 mmol) en DMF (0.5 mL) se trató con pirrolidina (0.005 mL, 0.055 mmol) y la reacción se calentó a 80 ° C. Después de 18 horas, la LC / MS indicó una conversión parcial. Se agregó pirrolidina (0.002 mL, 0.028 mmol) y la reacción se calentó 5 horas más. Luego, la reacción se diluyó con EtOAc y lavada una vez con salmuera saturada. Luego, la fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite, se evaporó, y el residuo fue purificado mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 2.06 – 1.95 (m, 4H); LCMS(m/z) 456.1.

Ejemplo 290. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)-3-metilimidazolidina-2-ona



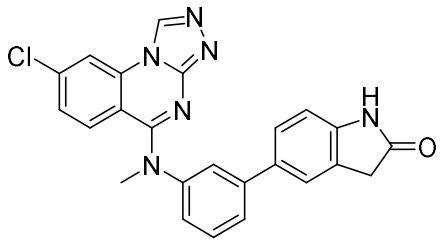
[1573] Ejemplo 290 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 281. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); LCMS(m/z) 484.2.

Ejemplo 291. 8-cloro-N-(3-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



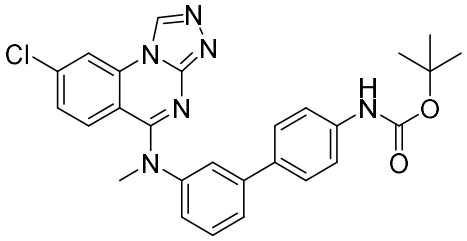
[1574] Una solucion de 8-cloro-N-[3-(6-fluoro-3-piridilo)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 286, 20 mg, 0.045 mmol) en DMSO (0.75 mL) fue tratado con $NaHCO_3$ (19 mg, 0.22 mmol) y 4-Metoxi-piperidina (0.009 mL, 0.078 mmol). La reacción se calentó a 100°C por 3.5 horas y 130°C por otras 18 horas. Luego se filtró la reacción y purificada mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 13.4, 4.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H); LCMS(m/z) 500.2.

Ejemplo 292. 5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)indolin-2-ona



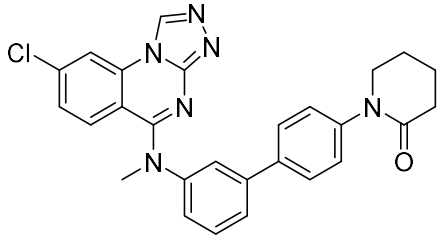
[1575] Ejemplo 292 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 2H); LCMS(m/z) 441.1.

Ejemplo 293. (3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)carbamato de terc-butilo



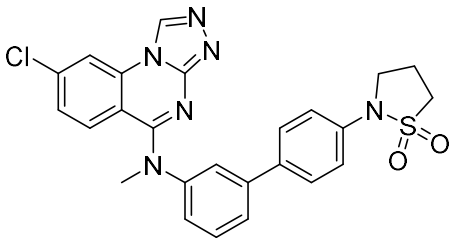
[1576] Ejemplo 293 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 5H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LCMS(m/z) 501.2.

Ejemplo 294. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)piperidin-2-ona



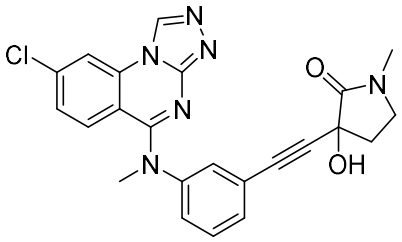
[1577] Ejemplo 294 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 281. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 4H); LCMS(m/z) 483.2.

Ejemplo 295. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)piperid2-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)isotiazolidina 1,1-dióxido



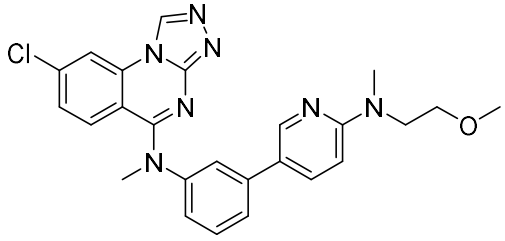
[1578] Ejemplo 295 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 3H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 3.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (p, J = 6.9 Hz, 2H); LCMS(m/z) 505.1.

Ejemplo 296. 3-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



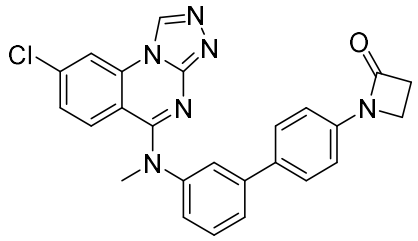
[1579] Ejemplo 296 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 277. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 5H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H); LCMS(m/z) 447.1.

Ejemplo 297. 8-cloro-N-(3-(6-((2-metoxietilo)(metil)amino)piridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



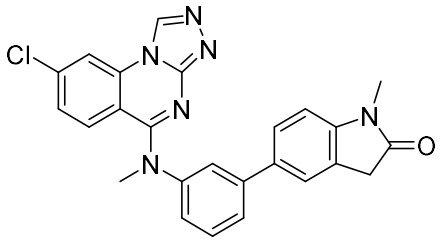
[1580] Ejemplo 297 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 291. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.74 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.08 (s, 3H); LCMS(m/z) 474.2.

Ejemplo 298. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)azetidin-2-ona



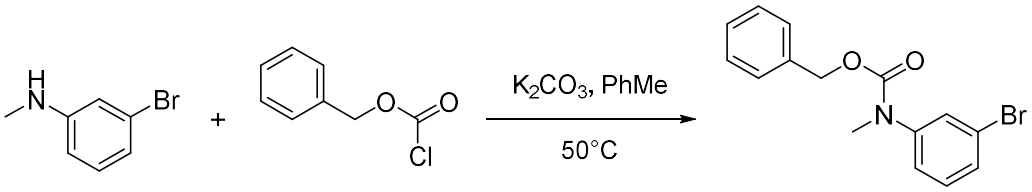
[1581] Ejemplo 298 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 281. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 455.1.

Ejemplo 299. 5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-1-metilindolina-2-ona

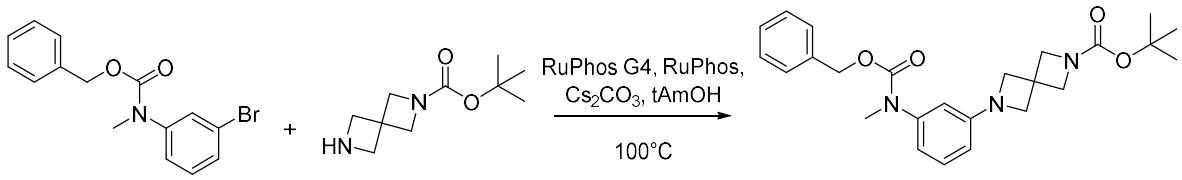


[1582] Ejemplo 299 se sintetizó de acuerdo con la ruta general descrita para el Ejemplo 278. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 455.1.

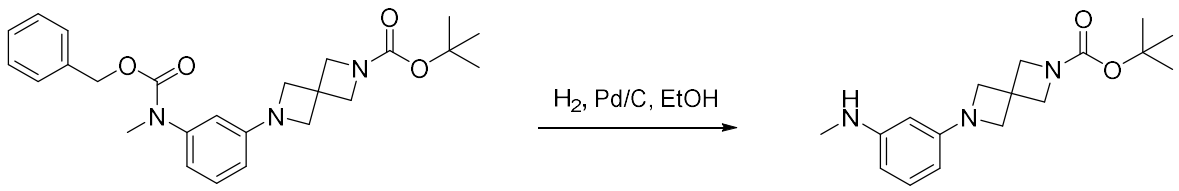
Ejemplo 300. 6-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo



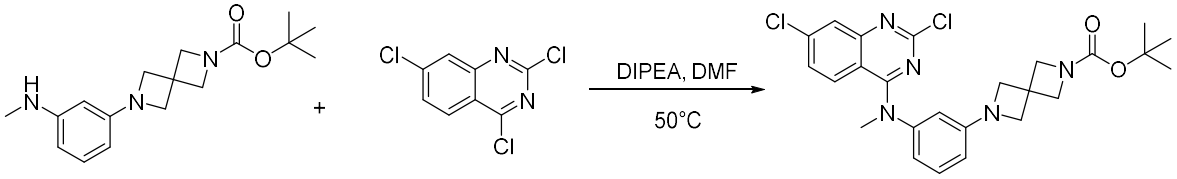
[1583] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-N-metil-carbamato de bencilo: Una solucion de 3-Bromo-N-metilanilina (500 mg, 2.7 mmol) en tolueno (13 mL) fue tratado con carbonato de potasio (743 mg, 5.4 mmol) y cloroformiato de bencilo (0.66 mL, 4.7 mmol). La reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 16 horas. Después, la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secada sobre $MgSO_4$. Los orgánicos se filtraron, evaporaron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal utilizando 30% EtOAc/ Hexanos. ES/MS m/z: 322.0/320.1.



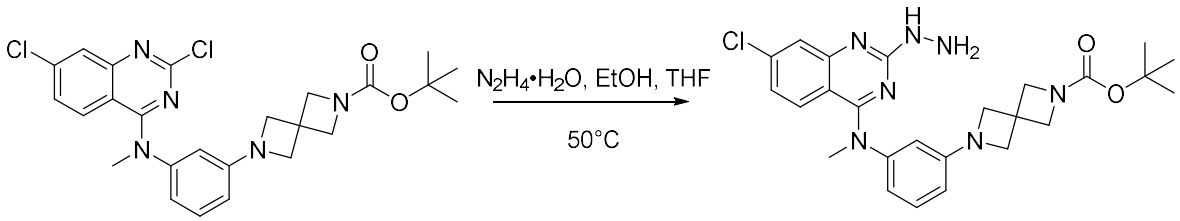
[1584] Síntesis de 6-[3-[benciloxicarbonil(metil)amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: Se cargó un vial con barra de agitación con 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 3.3 mmol), RuPhos Pd Gen 4 (93 mg, 0.11 mmol), RuPhos (98 mg, 0.22 mmol), y Cs_2CO_3 (1780 mg, 5.5 mmol). Luego, el vial se lavó con nitrógeno y se cargó con N-(3-bromofenilo)-N-metil-carbamato de bencilo (700 mg, 2.2 mmol) como una solución en alcohol terc-amílico (8 mL). La reacción se calentó a 100°C por 2.5 horas y luego se filtró a través de un tapón de Celite. El producto se eluido con EtOAc y luego se evaporó el filtrado. El material crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal usando 50% EtOAc/ Hexanos para dar producto purificado: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.31 (d, *J* = 3.7 Hz, 5H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ES/MS m/z: 438.4.



[1585] Síntesis de 6-[3-(metilamino)fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: 10% Pd/C (100 mg) se añadió a un vial lavado con nitrógeno y humedecido con EtOH (5 mL). 6-[3-[benciloxicarbonil(metil)amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (809 mg, 1.66 mmol) y EtOH (37 mL) luego se agregaron. El espacio de cabeza se purgó con nitrógeno y luego se añadió gas hidrógeno mediante un globo. La mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 2 horas antes de filtrar el catalizador. El filtrado se evaporó para dar el producto: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.91 (ddd, J = 8.0, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 7.9, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.42 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.83 (s, 4H), 1.38 (s, 9H); ES/MS m/z: 304.3.

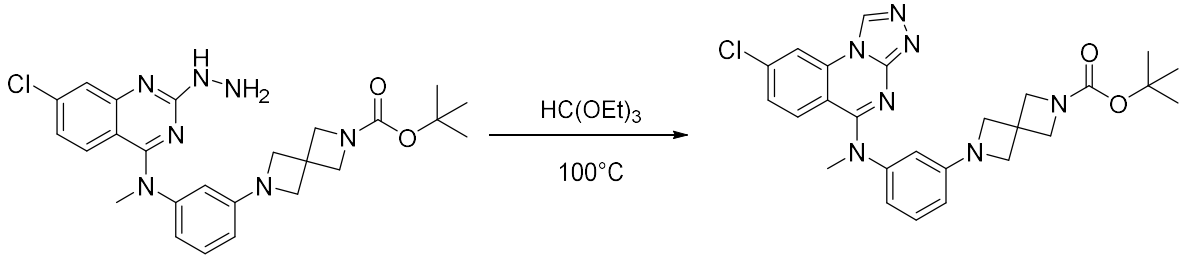


[1586] Síntesis de 6-[3-[(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: Una solucion de 6-[3-(metilamino)fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (239 mg, 0.79 mmol) y 2,4,7-tricloroquinazolina (184 mg, 0.79 mmol) en DMF (2.0 m) fue tratado con DIPEA (0.34 mL, 2.0 mmol) y se calentó a 50 ° C. Después de 45 minutos, la reacción se enfrió y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron Na_2SO_4, fue filtrada y evaporada. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal usando 40% EtOAc/ Hexanos para proporcionar producto : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 – 6.61 (m, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.91 (s, 4H), 3.51 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ES/MS m/z: 502.2/500.3.



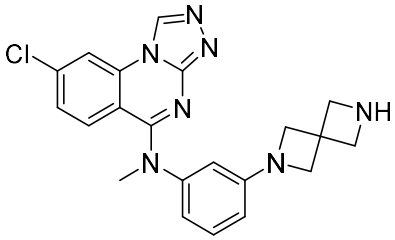
[1587] Síntesis de 6-[3-[(7-cloro-2-hidrazino-quinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: Una solucion de 6-[3-[(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (331 mg, 0.63 mmol) en EtOH (14 ml) y THF (6.9 ml) fue tratado con hidrato de hidrazina (0.31 mL, 6.3 mmol). Esta fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos y

luego se calentó a 50°C por 21 horas. Los volátiles se evaporaron y el residuo se trituró con heptanos para dar el producto: ES/MS m/z: 496.4.



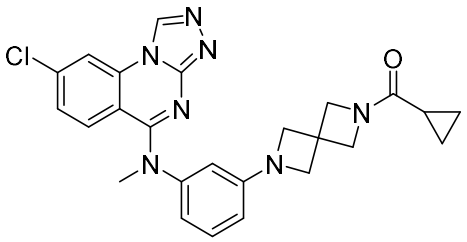
[1588] Síntesis de 6-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: 6-[3-[(7-cloro-2-hidrazino-quinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (312 mg, 0.63 mmol) se suspendió en ortoformiato de trietilo (5,0 ml, 30 mmol) y se calentó a 100ºC durante 1 hora. Los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en fase normal usando 80% (3:1 EtOAc:EtOH)/Heptanos para proporcionar producto.Una pequeña porción se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.49 – 6.38 (m, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 506.2.

Ejemplo 301. N-(3-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



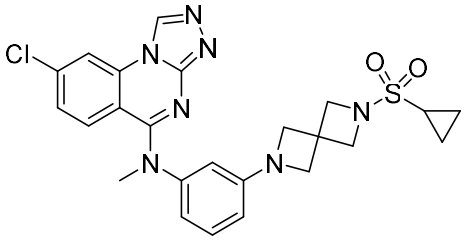
[1589] Una solucion de 6-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 300, 80 mg, 0.14 mmol) en DCM (3.0 mL) fue tratado con 85% ácido fosfórico acuoso (0.029 mL, 0.43 mmol) y agitado a temperatura ambiente. Después de 30 minutos La reacción se evaporó , y el residuo fue purificado mediante prep-HPLC para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 – 6.57 (m, 1H), 6.43 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.53 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1.

Ejemplo 302. (6-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)(ciclopropilo)



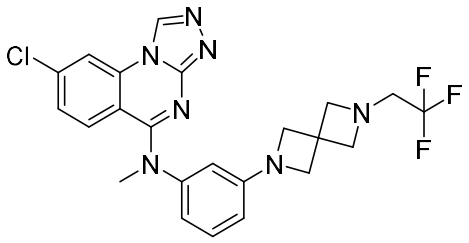
[1590] Una suspensión de 8-cloro-N-[3-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 301, 13 mg, 0.023 mmol) en DCM (1.0 mL) fue tratado con ciclopropano cloruro de ácido carboxílico (0.003 mL, 0.028 mmol) y TEA (0.010 mL, 0.068 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 80 minutos y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 – 6.46 (m, 1H), 6.46 – 6.42 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 1.54 – 1.46 (m, 1H), 0.74 – 0.63 (m, 4H); LCMS(m/z) 474.2.

Ejemplo 303. 8-cloro-N-(3-(6-(ciclopropilosulfonilo)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



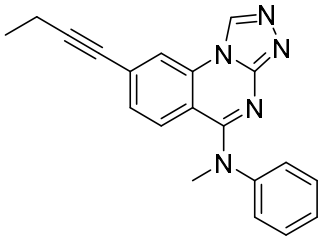
[1591] Una suspensión de 8-cloro-N-[3-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 301, 15 mg, 0.026 mmol) en DCM (1.2 mL) fue tratado con cloruro de ciclopropanosulfonilo (0.003 mL, 0.031 mmol) y TEA (0.011 mL, 0.078 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 90 minutos y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.49 – 6.46 (m, 1H), 6.46 – 6.43 (m, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 1.05 – 0.98 (m, 2H), 0.96 – 0.89 (m, 2H); LCMS(m/z) 510.2.

Ejemplo 304. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(2,2,2-trifluoroetilo)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



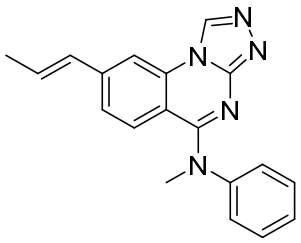
[1592] Una solucion de 8-cloro-N-[3-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (13 mg, 0.022 mmol) en ACN (1.0 mL) fue tratado con 2,2,2-trifluoroetilo trifluorometanosulfonato (0.004 mL, 0.026 mmol) y DIPEA (0.011 mL, 0.066 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas y luego se evaporó. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar el producto: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.49 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.66 (s, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.23 (q, J = 9.8 Hz, 2H); LCMS(m/z) 488.1.

Ejemplo 305. 8-(but-1-in-1-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



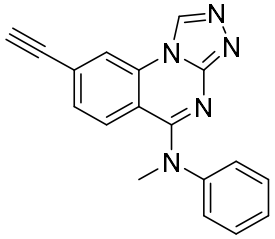
[1593] Una mezcla vigorosamente agitada del 8-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 28, 10.0 mg, 28.2 μmol), but-1-ino (36.7 mg, 678 μmol), trietilamina (100 μL, 717 μmol), yoduro de cobre (I) (5.4 mg, 28 μmol), 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo (9.1 mg, 19 μmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (5.2 mg, 5.7 μmol), y 1-metilpirrolidin-2-ona (0.5 mL) fue calentada a 75 °C. Después de 4 h , la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 7H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.49 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 328.3.

Ejemplo 306. (E)-N-metil-N-fenil-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



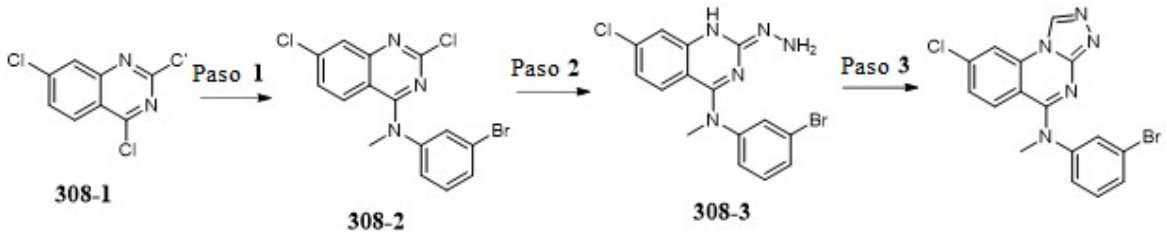
[1594] Una mezcla vigorosamente agitada del 8-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 28, 10.0 mg, 28.2 μmol), trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio (16.7 mg, 113 μmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) (4.4 mg, 5.7 μmol), y 1,4-dioxano (0.5 mL) se calentó a 100 °C. Después de 10 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dq, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 15.9, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 316.3.

Ejemplo 307. 8-etinil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1595] Ejemplo 307 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306 excepto que se usó trifluoroborato de etilo de potasio en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio.^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.51 – 7.24 (m, 8H), 4.07 (s, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 300.3.

Ejemplo 308. N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



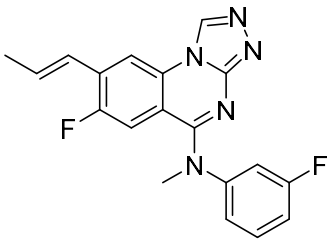
[1596] Paso 1: Hidruro de sodio (60% wt dispersión en aceite mineral , 382 mg, 9.97 mmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada de 2,4,7-tricloroquinazolina (Compuesto 308-1, 1.94

g, 8.31 mmol) y 3-bromo-*N*-metilanilina (1.11 mL, 8.72 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (30 mL) a 0 °C. Después de 60 min, hidruro de sodio (60% peso dispersión en aceite mineral, 260 mg, 6.79 mmol) se añadió. Después de 2 h, la mezcla resultante se vertió en una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL), salmuera (5100 mL), y hielo (75 g), y la suspensión resultante se agitó vigorosamente hasta que todo el hielo se fundió. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó secuencialmente con agua helada (2 × 25 mL) y hexanos (25 mL) para dar el Compuesto 308-2.

[1597] Paso 2: Hidrazina monohidrato (3.22 mL, 66.5 mmol) se añadió a través de una jeringa a una solución vigorosamente agitada de 308-2 (3.18 g, 8.31 mmol) en etanol (60 mL) y tetrahidrofurano (40 mL) a temperatura ambiente. Después de 35 min, Hidrazina monohidrato (6.00 mL, 123 mmol) se añadió mediante jeringa. Después de las 19 h, agua (100 mL), salmuera (100 mL), acetato de etilo (150 mL), y tetrahidrofurano (75 mL) se agregaron secuencialmente. La mezcla bifásica se agitó, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Una mezcla de acetato de etilo (200 mL) y tetrahidrofurano (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con unamezcla de agua (235 mL) y salmuera (115 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, fueron filtrados, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto308-3.

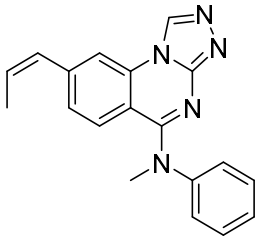
[1598] Paso 3: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 308-3 (3.15 g, 8.31 mmol) y ortoformiato de trietilo (60 mL) fue calentada a 120 °C. Después de 212 min, la mezcla resultante se calentó a 150 °C. Después de 90 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta que el volumen de las suspensiones resultantes fue de aproximadamente 10 mL. Se añadieron hexanos (70 ml) y se trituró el material bruto resultante. La suspensión resultante se enfrió a 0 ° C. Después de 20 min, La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó secuencialmente con una mezcla de hexanos y éter dietílico (4:1 v:v, 60 mL) y hexanos (75 mL) y se secó a presión reducidapara dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 3.54 (s, 3H); LCMS(m/z) 388.1.

Ejemplo 309. (E)-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



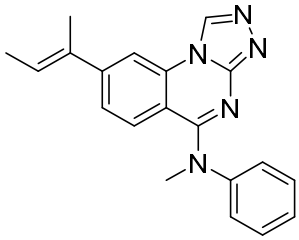
[1599] Ejemplo 309 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306, excepto que se usó 8-bromo-7-fluoro-*N*-(3-fluorofenilo)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 215) en vez de 8-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 28) y using trifluoroborato de etilo de potasio en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio.^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.18 (tdd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.86 (dq, J = 15.9, 6.7 Hz, 1H), 6.70 – 6.56 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 3H); LCMS(m/z) 352.3.

Ejemplo 310. (Z)-N-metil-N-fenil-8-(prop-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



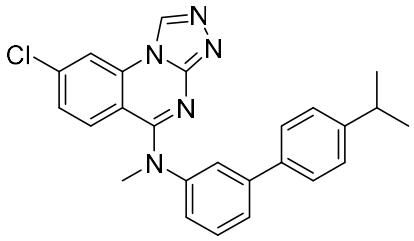
[1600] Ejemplo 310 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306, excepto que se usó ácido *cis*-1-propen-1-il borónico en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio.^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (dq, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 316.3.

Ejemplo 311. (E)-8-(but-2-en-2-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



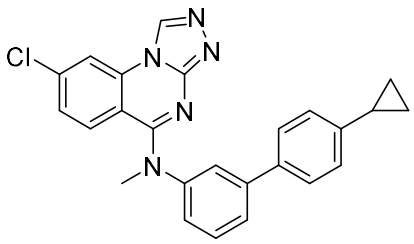
[1601] Ejemplo 311 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306, excepto que se usó (2Z) -2-buten-2-iltrifluoroborato de potasio en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio.^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.86 (dq, J = 6.9, 1.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 330.3.

Ejemplo 312. 8-cloro-N-(4'-isopropil-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1602] Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (5.0 mg, 13 μmol), ácido (4-isopropilfenilo) borónico (8.4 mg, 52 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.9 mg, 2.6 μmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 97 μL, 190 μmol), y 1,4-dioxano (0.5 mL) se calentó a 100 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 4H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.08 – 2.75 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LCMS(m/z) 428.3.

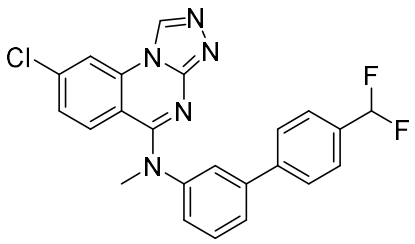
Ejemplo 313. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1603] Ejemplo 313 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 4H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.29

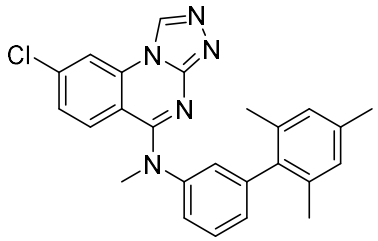
(dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.03 – 1.85 (m, 1H), 1.03 – 0.93 (m, 2H), 0.77 – 0.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 426.3.

Ejemplo 314. 8-cloro-N-(4'-(difluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



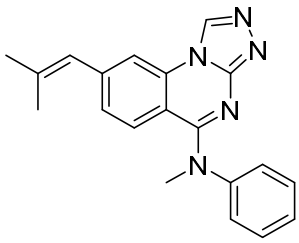
[1604] Ejemplo 314 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido [4-(difluorometil)fenilo] borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 13.3, 7.8 Hz, 3H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 436.3.

Ejemplo 315. 8-cloro-N-metil-N-(2',4',6'-trimetil-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



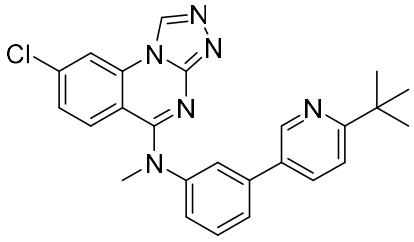
[1605] Ejemplo 315 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido (2,4,6-trimetilfenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (s, 6H); LCMS(m/z) 428.3.

Ejemplo 316. N-metil-8-(2-metilprop-1-en-1-il)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



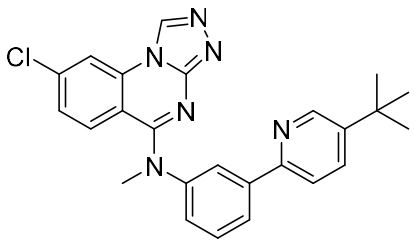
[1606] Ejemplo 316 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306 excepto que se usó 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.97 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 330.3.

Ejemplo 317. N-(3-(6-(terc-butilo)piridin-3-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



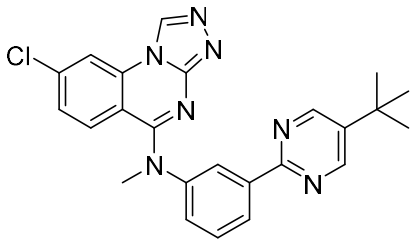
[1607] Ejemplo 317 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 5-bromo-2-terc-butil-piridina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 443.3.

Ejemplo 318. N-(3-(5-(terc-butilo)piridin-2-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



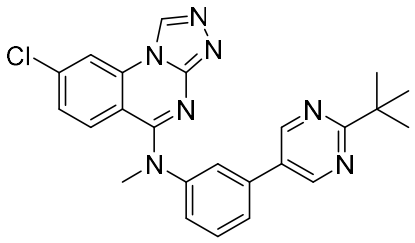
[1608] Ejemplo 318 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 5-terc-butilo-2-cloro-piridina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); LCMS(m/z) 443.3.

Ejemplo 319. N-(3-(5-(terc-butilo)pirimidina-2-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1609] Ejemplo 319 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-bromo-5-terc-butilo-pirimidina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 – 8.40 (m, 3H), 7.64 – 7.41 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3.

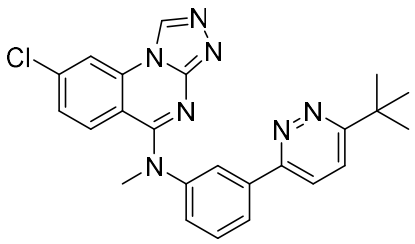
Ejemplo 320. N-(3-(2-(terc-butilo)pirimidina-5-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1610] Ejemplo 320 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 5-bromo-2-terc-butilo-pirimidina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) **en vez de** [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.47 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H),

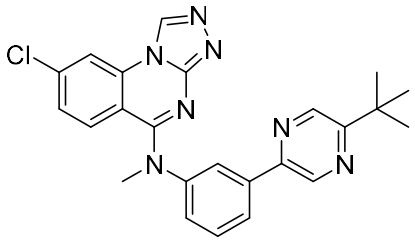
7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 321. N-(3-(6-(terc-butilo)piridazina-3-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



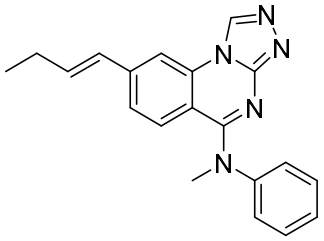
[1611] Ejemplo 321 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 3-bromo-6-terc-butilo-piridazinae en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 322. N-(3-(5-(terc-butilo)pirazina-2-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



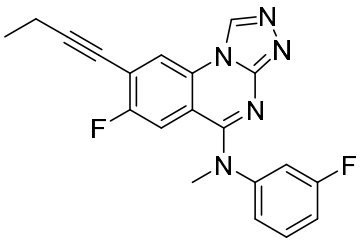
[1612] Ejemplo 322 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-terc-butilo-5-cloro-pirazina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 323. (E)-8-(but-1-en-1-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



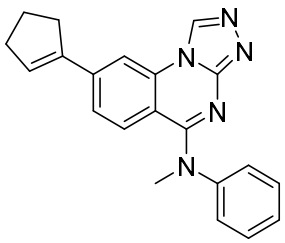
[1613] Ejemplo 323 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306, excepto que se usó ácido [(*E*)-but-1-enil] borónico en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.31 (pd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 330.3.

Ejemplo 324. 8-(but-1-in-1-il)-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1614] Ejemplo 324 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 305, excepto que se usó 8-bromo-7-fluoro-*N*-(3-fluorofenilo)-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 215) en vez de 8-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 364.3.

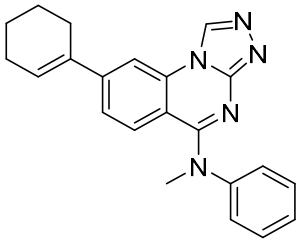
Ejemplo 325. 8-(ciclopent-1-en-1-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1615] Ejemplo 325 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306, excepto que se usó ácido ciclopenten-1-il borónico en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio. ^{1}H NMR

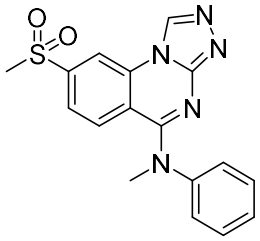
(400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.37 – 8.19 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.75 – 6.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 2H); LCMS(m/z) 342.3.

Ejemplo 326. 8-(ciclohex-1-en-1-il)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



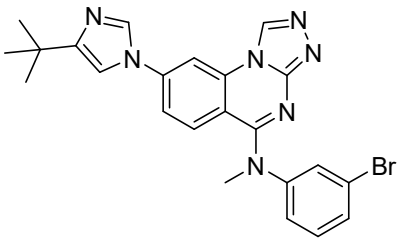
[1616] Ejemplo 326 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 306, excepto que se usó ácido ciclohexeno-1-il borónico en vez de trans-1-propeniltrifluoroborato de potasio.[1]H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (td, J = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H); LCMS(m/z) 356.3.

Ejemplo 327. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



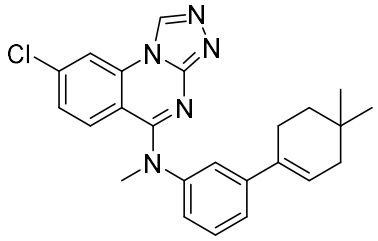
[1617] Una mezcla vigorosamente agitada de 8-bromo-*N*-metil-*N*-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 28, 10.0 mg, 28.2 μmol), metanosulfinato de sodio (28.8 mg, 282 μmol), yoduro de cobre (I) (53.8 mg, 282 μmol), y 1-metilpirrolidin-2-ona (0.5 mL) fue calentada a 140 °C. Después de 60 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: [1]H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (s, 3H); LCMS(m/z) 354.3.

Ejemplo 328. N-(3-bromofenilo)-8-(4-(terc-butilo)-1H-imidazol-1-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



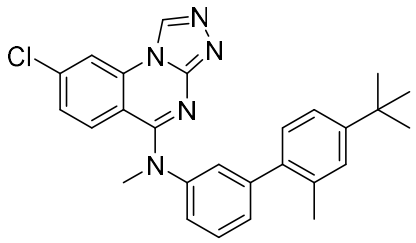
[1618] Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (10.0 mg, 25.7 μmol), 4-(terc-butilo)-1*H*-imidazol (9.6 mg, 77 μmol), yoduro de cobre (I) (2.5 mg, 13 μmol), carbonato de potasio (17.9 mg, 129 μmol), L-prolina (3.0 mg, 26 μmol), y dimetilsulfóxido (0.7 mL) fue calentada a 90 °C. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se calentó a 120 °C. Después de 13,5 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); LCMS(m/z) 476.3.

Ejemplo 329. 8-cloro-N-(4',4'-dimetil-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



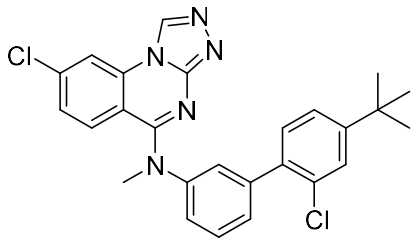
[1619] Ejemplo 329 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido (4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 4H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 3.9, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.95 (s, 6H); LCMS(m/z) 476.3.

Ejemplo 330. N-(4'-(terc-butilo)-2'-metil-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



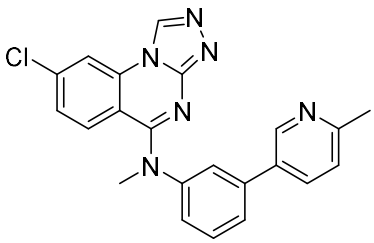
[1620] Ejemplo 330 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 4-(terc-butilo)-2-metilofenilo trifluorometanosulfonato en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 – 7.14 (m, 8H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS(m/z) 456.4.

Ejemplo 331. N-(4'-(terc-butilo)-2'-cloro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1621] Ejemplo 331 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 4-(terc-butilo)-2-clorofenilo trifluorometanosulfonato en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.40 (m, 6H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); LCMS(m/z) 476.3.

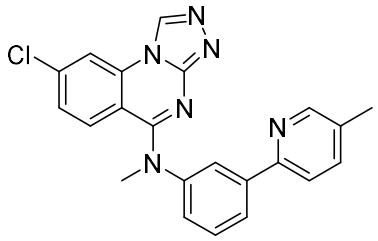
Ejemplo 332. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-metilpiridina-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1622] Ejemplo 332 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 5-bromo-2-metilpiridina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-

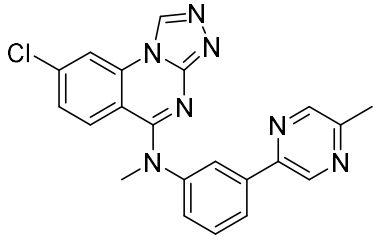
diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.2.

Ejemplo 333. 8-cloro-N-metil-N-(3-(5-metilpiridina-2-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



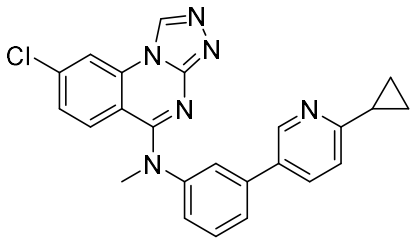
[1623] Ejemplo 333 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-bromo-5-metilpiridina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LCMS(m/z) 401.2.

Ejemplo 334. 8-cloro-N-metil-N-(3-(5-metilopirazina-2-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



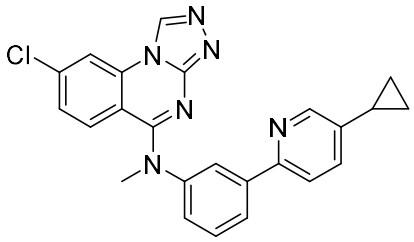
[1624] Ejemplo 334 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-bromo-5-metilpirazina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 – 8.07 (m, 2H), 7.70 – 7.41 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); LCMS(m/z) 402.2.

Ejemplo 335. 8-cloro-N-(3-(6-ciclopropilpiridina-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



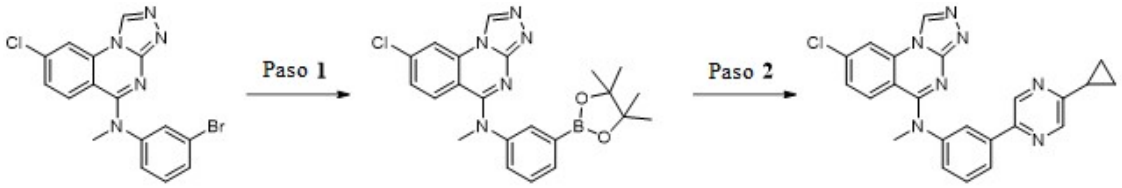
[1625] Ejemplo 335 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 2-ciclopropilo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 3.79 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 427.3.

Ejemplo 336. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilpiridina-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1626] Ejemplo 336 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-bromo-5-ciclopropilopiridina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.03 – 1.52 (m, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 2H), 0.84 – 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 427.3.

Ejemplo 337. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

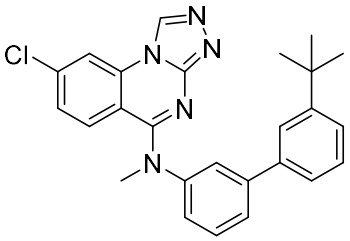


337-1

[1627] Paso 1: Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (300 mg, 772 µmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (216 mg, 849 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (28.2 mg, 38.6 µmol), acetato de potasio (379 mg, 3.86 mmol), y 1,4-dioxano (10 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 20 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Silica gel (12 g) y acetato de etilo (75 mL) se agregaron secuencialmente, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 15% metanol en diclorometano) para dar el compuesto337-1.

[1628] Paso 2: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 313-1 (60.0 mg, 138 µmol), 2-bromo-5-ciclopropilopirazina (41.1 mg, 207 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (10.1 mg, 13.8 µmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 689 µL, 1.38 mmol), y 1,4-dioxano (0.5 mL) fue calentada a 120 °C. Después de 35 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 4H); LCMS(m/z) 428.3.

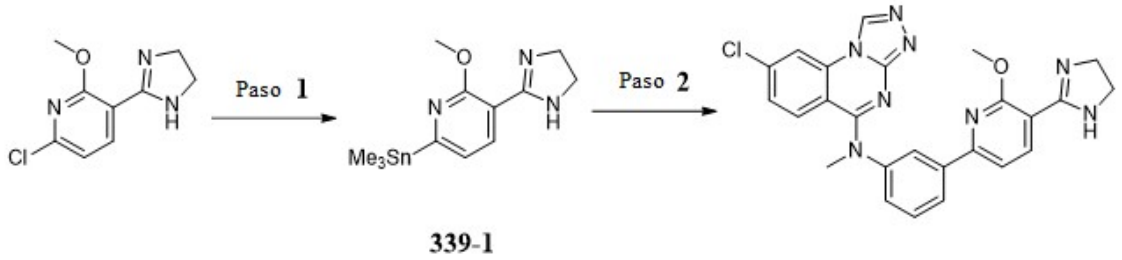
Ejemplo 338. N-(3'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1629] Ejemplo 338 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido (3-*tert*-butilfenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400

MHz, Acetona-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 442.3.

Ejemplo 339. 8-cloro-N-(3-(5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

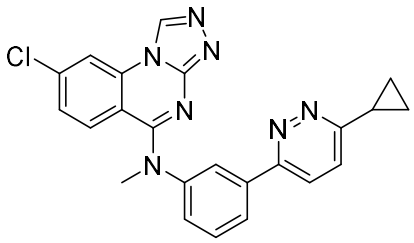


339-1

[1630] Paso 1: Una mezcla agitada de 6-cloro-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxipiridina (500 mg, 2.36 mmol), hexametil ditina (967 mg, 2.95 mmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (86.4 mg, 118 μmol), y tolueno (10 mL) fue calentada a 115 °C. Después de 17 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 100% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto339-1.

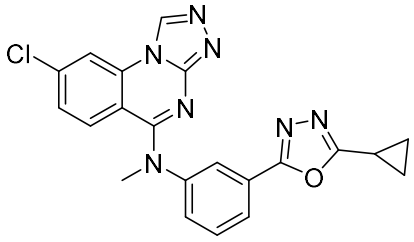
[1631] Paso 2: Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (10.0 mg, 25.7 μmol), 339-1 (13.1 mg, 38.6 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (3.8 mg, 5.2 μmol), fluoruro de cesio (39.1 mg, 257 μmol), y 1,4-dioxano (1.0 mL) fue calentada a 105 °C. Después de 7 min, la mezcla resultante se calentó a 120 °C. Después de 3 h, la mezcla resultante se enfrió a 80 ° C. Después de 13 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite ®. La torta de filtración se extrajo con diclorometano y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 – 8.27 (m, 1H), 7.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.11 (s, 4H), 3.88 (s, 3H); LCMS(m/z) 485.3.

Ejemplo 340. 8-cloro-N-(3-(6-ciclopropilopiridazina-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



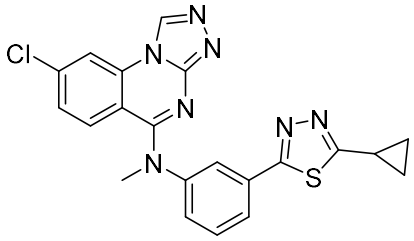
[1632] Ejemplo 340 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 3-bromo-6-ciclopropilopiridazina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 – 6.99 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.34 – 2.17 (m, 1H), 1.33 – 0.94 (m, 4H); LCMS(m/z) 428.3.

Ejemplo 341. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilo-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



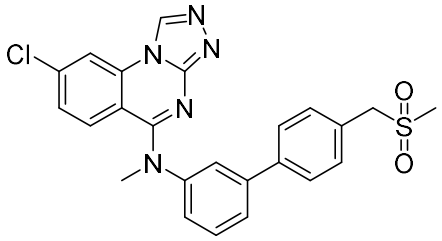
[1633] Ejemplo 341 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-bromo-5-ciclopropilo-1,3,4-oxadiazol en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.50 – 2.19 (m, 1H), 1.41 – 0.79 (m, 4H); LCMS(m/z) 418.2.

Ejemplo 342. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilo-1,3,4- tiadiazol -2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



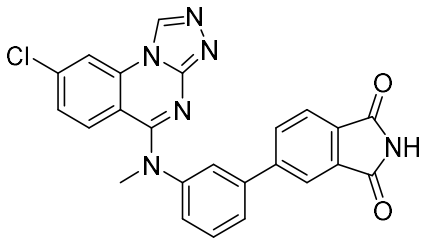
[1634] Ejemplo 342 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 2-bromo-5-ciclopropilo-1,3,4-tiadiazol en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.54 (tt, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 2H); LCMS(m/z) 434.2.

Ejemplo 343. 8-cloro-N-metil-N-(4'-((metilsulfonilo)metil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1635] Ejemplo 343 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 1-bromo-4-((metilsulfonilo)metil)benceno en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.42 (m, 8H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.88 (s, 3H); LCMS(m/z) 478.2.

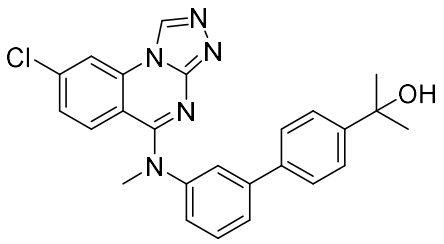
Ejemplo 344. 5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)isoindolina-1,3-diona



[1636] Ejemplo 344 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina-1,3-diona en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 1H), 7.95 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J

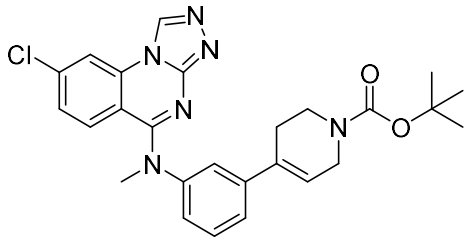
= 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 455.3.

Ejemplo 345. 2-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)propan-2-ol



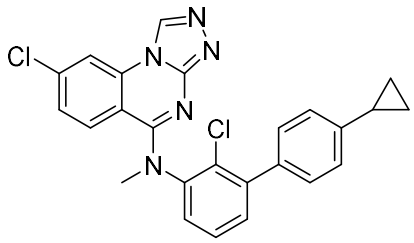
[1637] Ejemplo 345 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido (4-(2-hidroxipropan-2-il)fenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.39 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.56 (s, 6H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 346. 4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



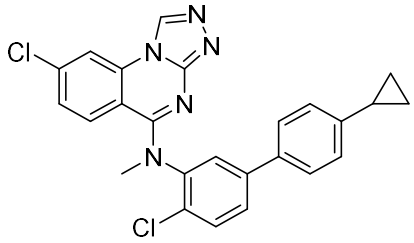
[1638] Ejemplo 346 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc-butilo* en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 2.58 – 2.37 (m, 2H), 1.46 (d, J = 3.1 Hz, 9H); LCMS(m/z) 491.2.

Ejemplo 347. 8-cloro-N-(2-cloro-4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



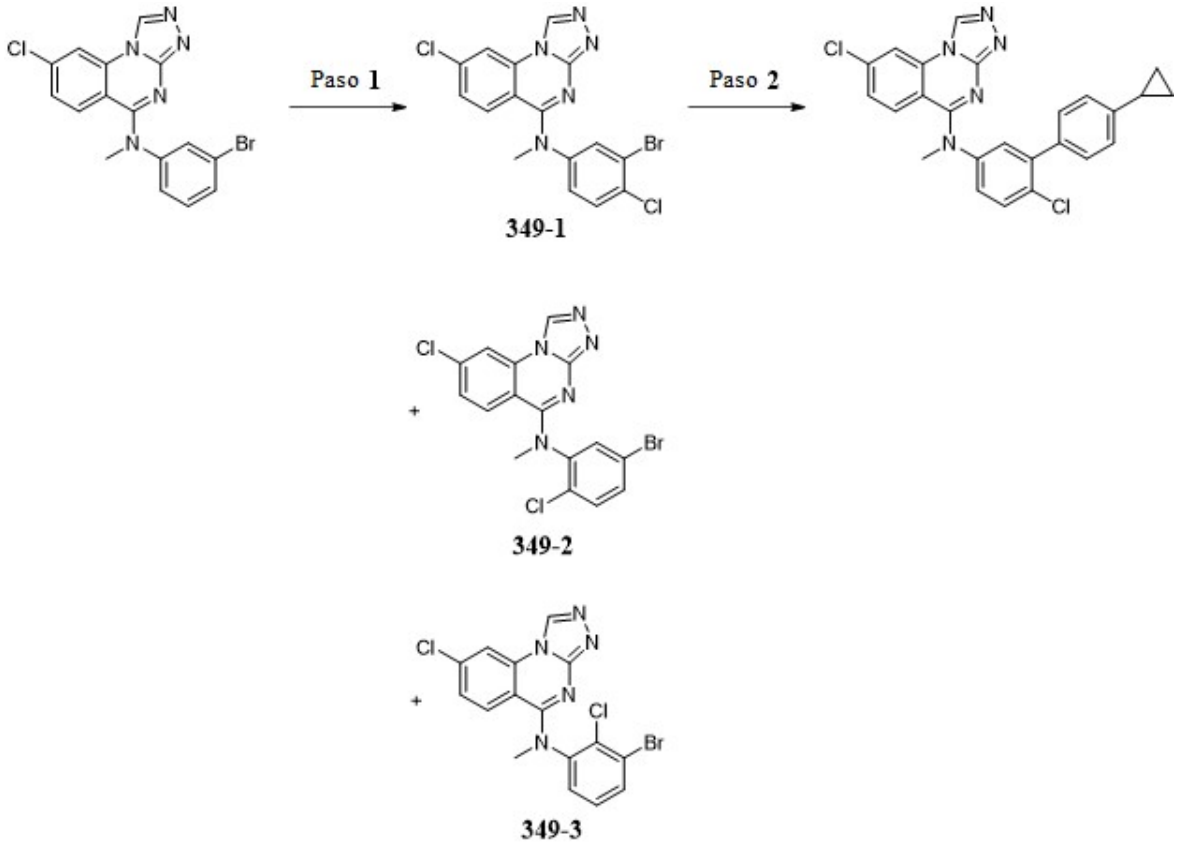
[1639] Ejemplo 347 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó Compuesto 349-3 en lugar del Ejemplo 308 y usando ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en lugar de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.30 – 1.80 (m, 1H), 1.18 – 0.58 (m, 4H); LCMS(m/z) 460.3.

Ejemplo 348. 8-cloro-N-(4-cloro-4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1640] Ejemplo 348 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó Compuesto 349-2 en lugar del Ejemplo 308 y usando ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en lugar de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.28 – 1.79 (m, 1H), 1.09 – 0.95 (m, 2H), 0.80 – 0.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 460.3.

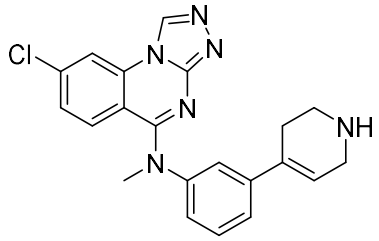
Ejemplo 349. 8-cloro-N-(6-cloro-4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1641] Paso 1: 2-Cloro-1,3-bis(metoxicarbonilo)guanidina (10.8 mg, 51.5 μmol) se añadió a una solución agitada del Ejemplo 308 (20.0 mg, 51.5 μmol) en acetonitrilo (0.8 mL) y cloroformo (0.5 mL) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 25 min, solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxane, 12.9 μL, 52 μmol) se añadió mediante jeringa. Después de 95 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar Compuestos 349-1, 349-2, y 349-3.

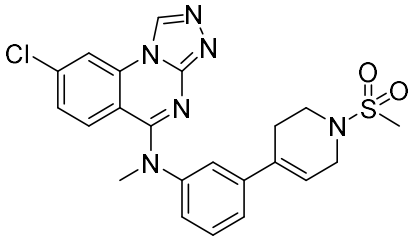
[1642] Paso 2: Ejemplo 349 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó Compuesto 349-1 en lugar del Ejemplo 308 y usando ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en lugar de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.05 – 1.87 (m, 1H), 1.08 – 0.94 (m, 2H), 0.76 – 0.60 (m, 2H); LCMS(m/z) 460.3.

Ejemplo 350. 8-cloro-N-metil-N-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



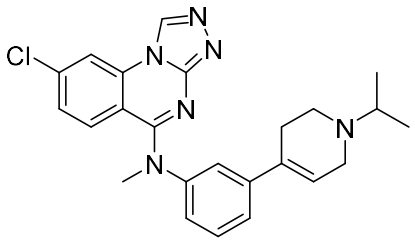
[1643] Ácido trifluoroacético (1.0 mL) se añadió mediante jeringa a una solución agitada del Ejemplo 346 (61.5 mg, 125 μmol) en diclorometano (2.0 mL) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.23 (dt, J = 3.9, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 391.2.

Ejemplo 351. 8-cloro-N-metil-N-(3-(1-(metilsulfonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



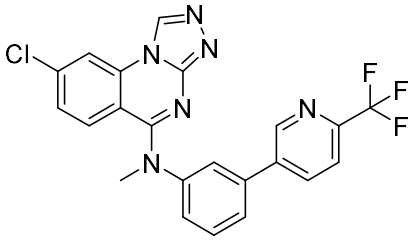
[1644] Cloruro de metanosulfonilo (5.0 μL, 64 μmol) se añadió mediante jeringa a una mezcla agitada del Ejemplo 350 (5.0 mg, 13 μmol) y trietilamina (35.7 μL, 256 μmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.29 – 6.20 (m, 1H), 3.91 (q, J = 2.9 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.70 – 2.56 (m, 2H); LCMS(m/z) 469.3.

Ejemplo 352. 8-cloro-N-(3-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



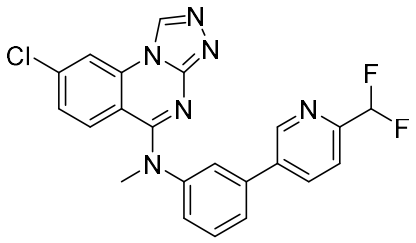
[1645] Triacetoxiborohidruro de sodio (54.0 mg, 256 μmol) se añadió a una mezcla agitada del Ejemplo 350 (5.0 mg, 13 μmol), acetona (18.9 μL, 256 μmol), trietilamina (17.8 μL, 128 μmol), y ácido acético (7.3 μL, 128 μmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó a 45 °C. Después de 150 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.28 – 6.20 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.66 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.95 – 2.78 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS(m/z) 433.2.

Ejemplo 353. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



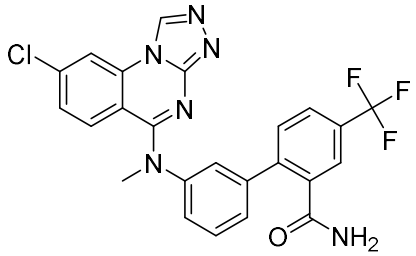
[1646] Ejemplo 353 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil) piridina en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.85 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 455.3.

Ejemplo 354. 8-cloro-N-(3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



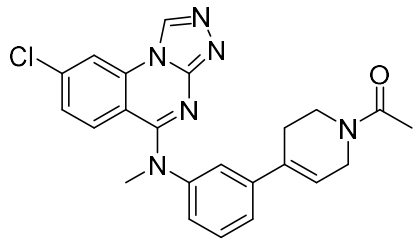
[1647] Ejemplo 354 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(difluorometil) piridina en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); LCMS(m/z) 437.3.

Ejemplo 355. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-4-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-2-carboxamida



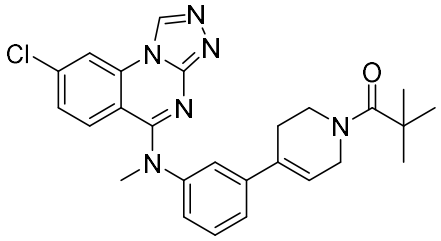
[1648] Ejemplo 355 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d_3) δ 9.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 – 7.80 (m, 2H), 7.70 – 7.41 (m, 4H), 7.43 – 7.18 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 497.3.

Ejemplo 356. 1-(4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etano-1-ona



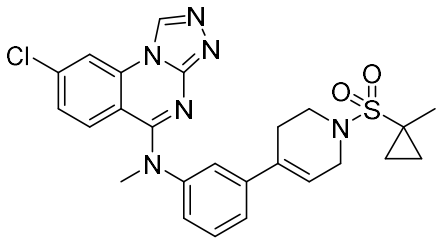
[1649] Anhídrido acético (9.6 µL, 100 µmol) se añadió mediante jeringa a una mezcla agitada del Ejemplo 350 (4.0 mg, 10 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (28.5 µL, 164 µmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 6.28 – 6.14 (m, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 2.16 – 1.94 (m, 3H); LCMS(m/z) 433.3.

Ejemplo 357. 1-(4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-2,2-dimetilpropano-1-ona



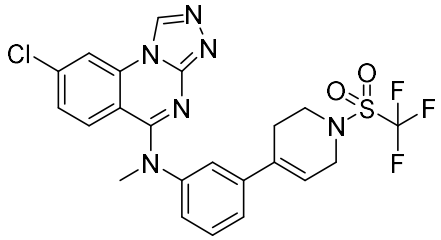
[1650] Anhídrido piválico (12.6 µL, 62.1 µmol) se añadió mediante jeringa a una mezcla agitada del Ejemplo 350 (4.0 mg, 10 µmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (28.5 µL, 164 µmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 20 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 6.25 (tt, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.54 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); LCMS(m/z) 475.3.

Ejemplo 358. 8-cloro-N-metil-N-(3-(1-((1-metilociclopropilo)sulfonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



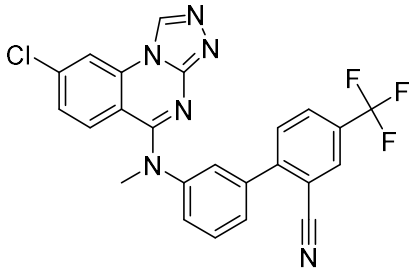
[1651] Cloruro de 1-metilciclopropano-1-sulfonilo (16.0 mg, 104 μmol) se añadió a una mezcla agitada del Ejemplo 350 (4.0 mg, 10 μmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (28.5 μL, 164 μmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 23 min, la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 6.28 – 6.16 (m, 1H), 4.04 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.66 – 2.50 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.31 – 1.21 (m, 2H), 0.91 – 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 509.3.

Ejemplo 359. 8-cloro-N-metil-N-(3-(1-((trifluorometil)sulfonilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



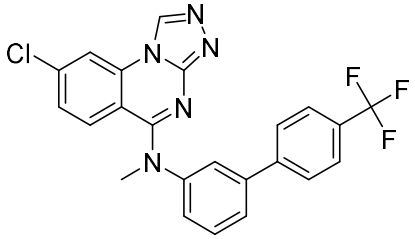
[1652] Anhídrido trifluorometanosulfónico (2.6 μL, 15 μmol) se añadió mediante jeringa a una mezcla agitada del Ejemplo 350 (4.0 mg, 10 μmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (28.5 μL, 164 μmol) en diclorometano (0.5 mL) at −78 °C. Después de 10 min, agua (0.1 mL) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.32 – 6.16 (m, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 2H), 3.91 – 3.69 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.79 – 2.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 523.2.

Ejemplo 360. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



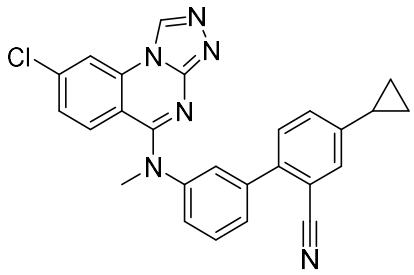
[1653] Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (5.0 mg, 13 μmol), (2-ciano-4- ácido ácido (trifluorometil)fenilo) borónico (4.2 mg, 19 μmol), fluoruro de cesio (19.5 mg, 129 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.0 mg, 1.4 μmol), y 1,4-dioxano se calentó a 100 °C. Después de 14 min, la mezcla resultante se calentó a 120 °C. Después de 50 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.36 – 8.17 (m, 2H), 8.17 – 7.99 (m, 1H), 7.84 – 7.60 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 479.3.

Ejemplo 361. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



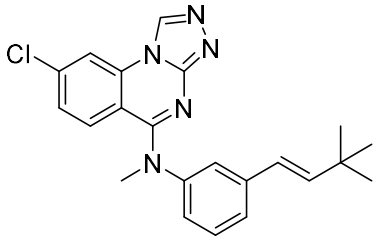
[1654] Ejemplo 361 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido [4-(trifluorometil)fenilo] borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 – 7.73 (m, 3H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3.

Ejemplo 362. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-4-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-2-carbonitrilo



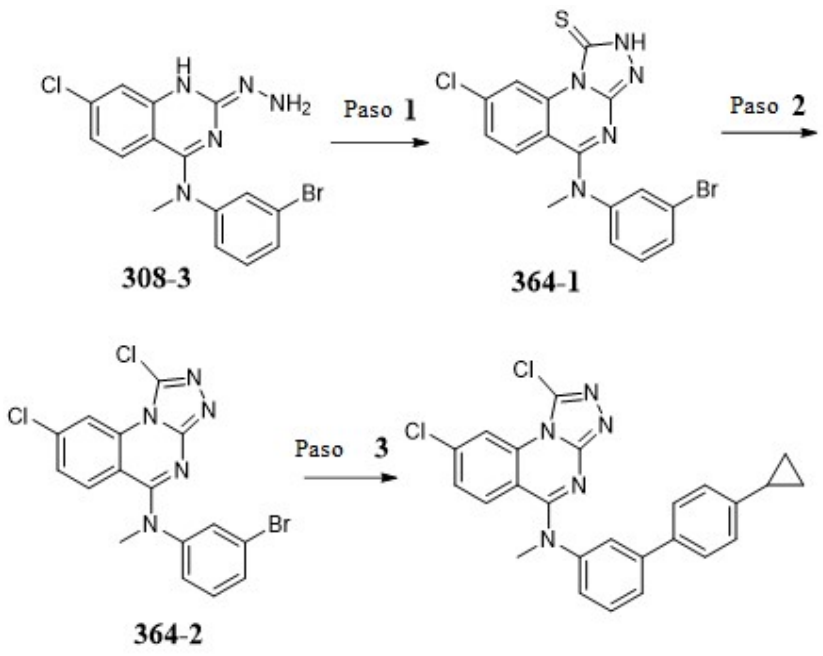
[1655] Ejemplo 362 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 5-ciclopropilo-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.25 – 0.94 (m, 2H), 0.80 (dt, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 451.3.

Ejemplo 363. (E)-8-cloro-N-(3-(3,3-dimetilbut-1-en-1-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1656] Ejemplo 363 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido [(*E*)-3,3-dimetilbut-1-enil] borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.10 (s, 9H); LCMS(m/z) 392.3.

Ejemplo 364. 1,8-dicloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



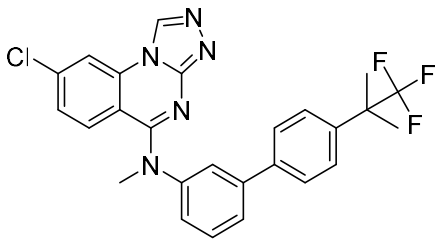
[1657] Paso 1: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 308-3 (1.00 g, 2.64 mmol), carbon disulfide (1.36 mL, 22.7 mmol), y piridina (13.6 mL, 169 mmol) fue calentada a 110 °C. Después de 17 h, la mezcla resultante se vertió en una mezcla de hielo (75 g), agua (25 mL), y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml), y la suspensión resultante se agitó hasta que todo el hielo se fundió. La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y hexanos (30 mL) y se secó a presión reducidapara dar el compuesto364-1.

[1658] Paso 2: Una mezcla agitada de Compuesto 364-1 (98.0 mg, 233 μmol) y tricloruro de fosforilo (2.3 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 19 min, la mezcla resultante se calentó a 120 °C. Después de 17 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto364-2.

[1659] Paso 3: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 364-2 (21.2 mg, 50.1 μmol), ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico (16.2 mg, 100 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (3.7 mg, 5.0 μmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 250 μL, 500 μmol), y 1,4-dioxano (0.5 mL) fue calentada a 90 °C. Después de 25 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Ácido acético (0.4 mL) se añadió mediante jeringa, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.78 (d, J

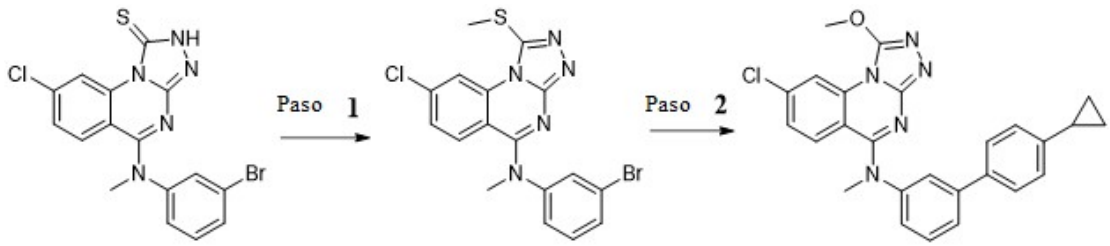
= 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.05 – 0.93 (m, 2H), 0.78 – 0.68 (m, 2H); LCMS(m/z) 460.3.

Ejemplo 365. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1660] Ejemplo 365 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenilo)-1,3,2-dioxaborolano en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.48 (m, 5H), 7.38 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.62 (s, 6H); LCMS(m/z) 496.3.

Ejemplo 366. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-1-metoxi-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



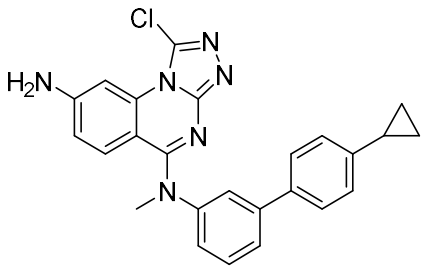
364-1 **366-1**

[1661] Paso 1: Solución acuosa de hidróxido de sodio (2.0 M, 360 µL, 720 µmol) se añadió mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 364-1 (316 mg, 631 µmol) en etanol (9.0 mL) y tetrahidrofurano (3.0 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C, y yodometano (78.8 µL, 1.26 mmol) se añadió mediante jeringa. Después de 90 min, ácido cítrico (200 mg), agua (60 mL), acetato de etilo (120 mL), y salmuera (40 mL) se agregaron secuencialmente. Se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 100% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto366-1.

[1662] Paso 2: Ácido 3-clorobenzoperoxoico (77% wt, 6.0 mg, 27 μmol) se añadió a una solución agitada de Compuesto 366-1 (5.0 mg, 12 μmol) en metanol (1.0 mL) a temperatura ambiente. Después de 25 min, Ácido 3-clorobenzoperoxoico(77% wt, 8.0 mg, 36 μmol) se añadió. Después de 29 min, la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se calentó a 70 °C. Después de 80 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y trietilamina (16.0 μL, 115 μmol) se añadió mediante jeringa. Después de 2 min, una solución de metóxido de sodio (25% wt en metanol, 78.9 μL, 350 μmol) se añadió mediante jeringa. Después de 35 min, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.0 mL) y acetato de etilo (50 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (25 mL) y Una mezcla de agua y salmuera (1:1 v:v, 25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (0.5 mL), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente. (4-ácido Ciclopropilofenilo) borónico (2.8 mg, 17 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (.8 mg, 1 μmol), y solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 58 μL, 120 μmol) se agregaron secuencialmente, y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Ácido acético (0.1 mL) se añadió mediante jeringa, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.42 (m, 6H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.07 – 0.89 (m, 2H), 0.74 – 0.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.3.

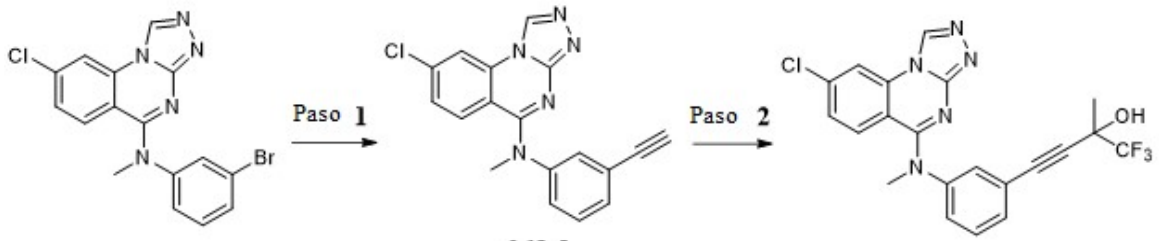
Ejemplo 367. 1-cloro-N5-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



[1663] Una mezcla agitada de Compuesto 364-2 (20.0 mg, 47.3 μmol), azida de sodio (38.3 mg, 589 μmol), y dimetilsulfóxido (0.7 mL) fue calentada a 80 °C. Después de 44 min, la mezcla

resultante se calentó a 95 °C. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y ácido acético (33.8 µL, 591 µmol), solución de trimetilfosfina (1.0 M en tetrahidrofurano, 615 µL, 620 µmol), y agua (0.5 mL) se agregaron secuencialmente. Después de 75 min acetato de etilo (30 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 mL) y Una mezcla de agua y salmuera (6:1 v:v, 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1.3 mL), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente. ácido (4-Ciclopropilofenilo) borónico (15.3 mg, 94.5 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.1 mg, 2.8 µmol), y solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 180 µL, 360 µmol) se agregaron secuencialmente, y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de 35 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Ácido acético (0.1 mL) se añadió mediante jeringa, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.04 – 0.96 (m, 3H), 0.72 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 441.3.

Ejemplo 368. 4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-1,1,1-trifluoro-2-metilbut-3-in-2-ol

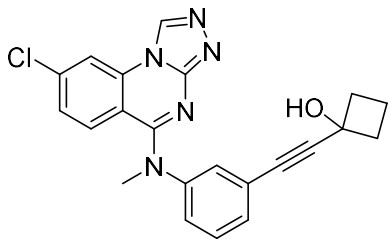


368-1

[1664] Paso 1: Una mezcla agitada del Ejemplo 308 (38.6 mg, 99.3 µmol), trimetil((tributilestannilo)etinil)silano (55.5 µL, 149 µmol), y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7.3 mg, 9.9 µmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2.0 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 20 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y metanol (2.0 mL) y carbonato de potasio (207 mg, 1.49 mmol) se agregaron secuencialmente. Después de 20 min, la mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto368-1.

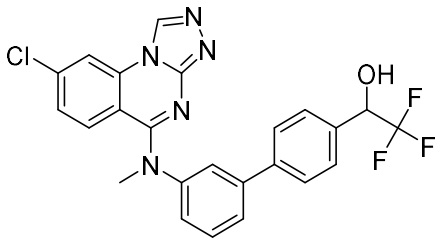
[1665] Paso 2: Solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1.0 M en tetrahidrofurano, 150 µL, 150 µmol) se añadió mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 368-1 (5.0 mg, 15 µmol) en tetrahidrofurano (1.0 mL) at −20 °C. Después de 10 min, 1,1,1-trifluoroacetona (26.8 µL, 300 µmol) se añadió mediante jeringa. Después de 10 min, ácido trifluoroacético (0.1 mL) se añadió mediante jeringa, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (br-s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 369. 1-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)ciclobutan-1-ol



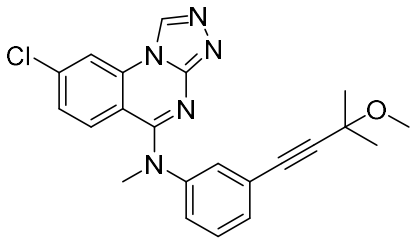
[1666] Ejemplo 369 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 368, excepto que se usó ciclobutanona en vez de 1,1,1-trifluoroacetona. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.50 – 1.69 (m, 8H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 370. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)-2,2,2-trifluoroetano-1-ol



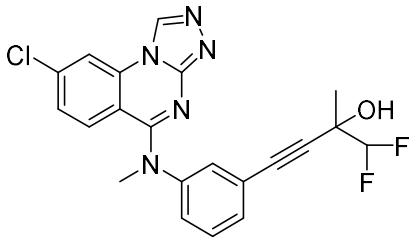
[1667] Ejemplo 370 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó 2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)etano-1-ol en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.59 (m, 6H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (br-s, 1H), 5.27 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); LCMS(m/z) 484.3.

Ejemplo 371. 8-cloro-N-(3-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



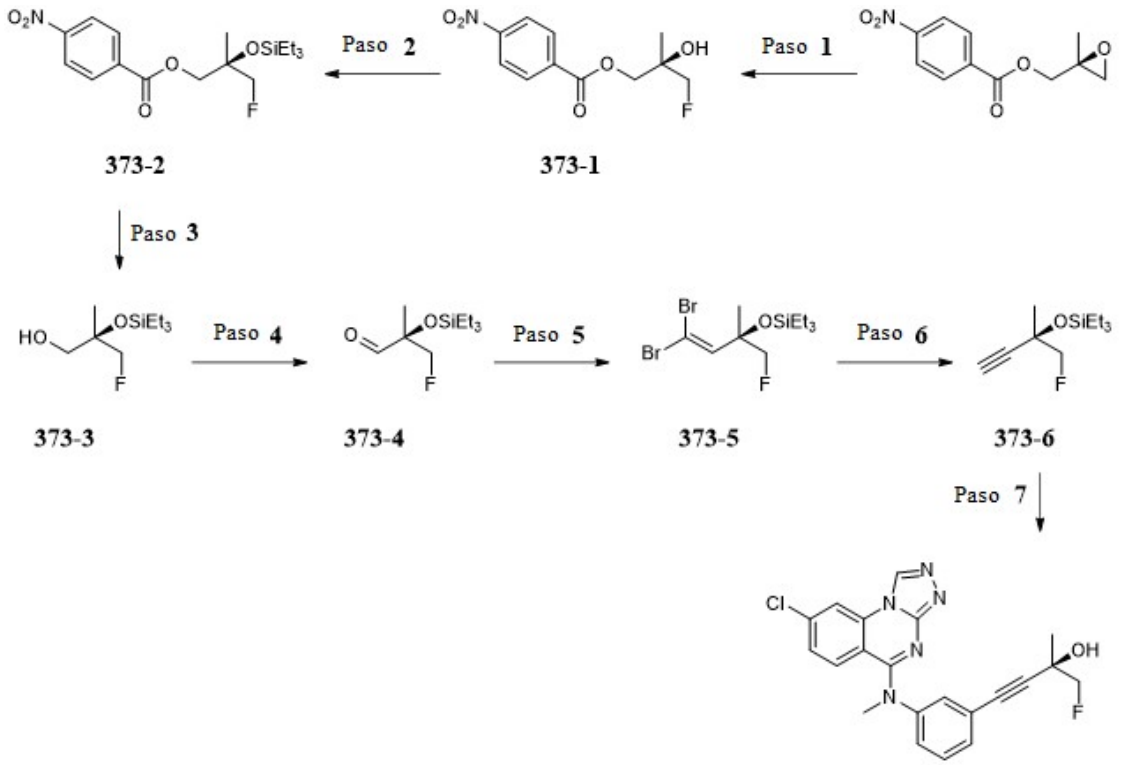
[1668] Ejemplo 371 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 376, excepto que se usó Ejemplo 308 en vez de Compuesto 364-2 y using 3-metoxi-3-metilbut-1-ino en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); LCMS(m/z) 406.2.

Ejemplo 372. 4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-1,1-difluoro-2-metilbut-3-in-2-ol



[1669] Ejemplo 372 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 376, excepto que se usó Ejemplo 308 en vez de Compuesto 364-2 y usando 1,1-difluoro-2-metilbut-3-in-2-ol en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 6H), 5.84 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.54 (t, J = 1.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 428.3.

Ejemplo 373. (R)-4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-1-fluoro-2-metilbut-3-in-2-ol



[1670] Paso 1: Una mezcla heterogénea agitada de (S)-(2-metiloxiran-2-il)metil 4-nitrobenzoato (4.00 g, 16.9 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (6.87 mL, 42.2 mmol) fue calentada a 80 °C. Después de que la mezcla se volviera homogénea, la mezcla fue calentada a 120 °C. Después de 90 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y agua se añadió. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio (1.0 M) a las capas orgánicas combinadas, y la mezcla resultó agitada vigorosamente. Después de 15 minutos, la mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 20% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto373-1.

[1671] Paso 2: Trifluorometanosulfonato de trietilsililo (3.82 mL, 16.9 mmol) se añadió mediante jeringa a una mezcla agitada de Compuesto 373-1 (2.90 g, 11.3 mmol) y 2,6-lutidina (3.94 mL, 33.8 mmol) en diclorometano (30 mL) at −78 °C, y la mezcla resultante fue calentada a 0 °C. Después de 60 min, la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio(1.0 M, 50 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido acético (20% v, 50 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, fueron filtrados, y se concentraron a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto373-2.

[1672] Paso 3: Una solución de hidruro de diisobutilaluminio(1.0 M en hexanos, 23.6 mL, 24 mmol) se añadió gota a gota mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 373-2 (3.48 g, 9.37 mmol) en diclorometano (30 mL) y hexanos (10 mL) at −78 °C. Después de 60 min, solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (50 mL) se añadió lentamente , y la mezcla resultante fue calentada a0 °C. Después de 45 min, se añadió Celite®, y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtración se extrajo con diclorometano y la capa acuosa de los filtrados combinados se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, fueron filtrados, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 10% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto373-3.

[1673] Step 4: 1,1,1-Tris(acetyloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona (1.76 g, 4.16 mmol) se añadió a una solución agitada de Compuesto 373-3 (840 mg, 3.78 mmol) en diclorometano (15 mL) a temperatura ambiente. Después de 90 min, la mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con hexanos (10 mL). La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se extrajo con hexanos. Los filtrados combinados se lavaron secuencialmente con agua (10 mL) y solución acuosa de bicarbonato de sodio (1.0 M). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto373-4.

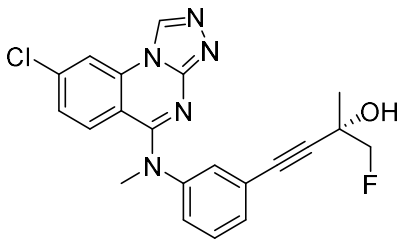
[1674] Step 5: Una solucion de tetrabromuro de carbono (3.76 g, 11.3 mmol) en tolueno (6 mL) se añadió a una mezcla agitada de Compuesto 373-4 (832 mg, 3.78 mmol) y trifenilfosfina (5.94 g, 22.7 mmol) en tolueno (30 mL) a temperatura ambiente. Después de 90 min, la mezcla no homogénea resultante se filtró, y la torta de filtración se extrajo con hexanos. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en hexanos, y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de sílice. La torta de filtración se extrajo con hexanos (100 mL), y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para dar el compuesto373-5.

[1675] Paso 6: Solución de bromuro de etilmagnesio (3.0 M en éter dietílico, 3.80 mL, 11 mmol) se añadió gota a gota mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 373-5 (1.10 g, 2.92 mmol) en 2-metilotetrahidrofurano (12 mL) a 0 °C. Después de 2 h, solución acuosa de cloruro de amonio (4.0 M, 20 mL) y 2-metilotetrahidrofurano (10 mL) se agregaron

secuencialmente. Se agitó la mezcla bifásica resultante y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con 2-metilotetrahidrofurano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, fueron filtrados, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (pentano) para dar el compuesto373-6.

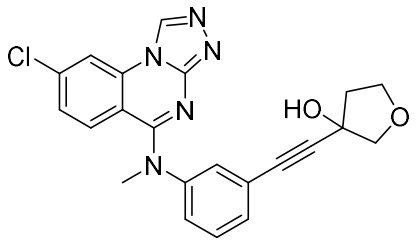
[1676] Step 7: Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (5.0 mg, 13 μmol), Compuesto 373-6 (8.4 mg, 39 μmol), bromuro de zinc (II) (14.5 mg, 64.3 μmol), trietilamina (35.9 μL, 257 μmol), y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.8 mg, 3.9 μmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (0.9 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y trihidrofluoruro de trietilamina (69.2 μL, 425 μmol) se añadió mediante jeringa. Después de 20 min, ácido bórico (40.0 mg, 647 μmol) se añadió. Después de 5 min, la mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.34 (tdd, J = 8.9, 4.3, 1.8 Hz, 3H), 4.36 (d, J = 47.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.52 (d, J = 2.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 410.3.

Ejemplo 374. (S)-4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-1-fluoro-2-metilbut-3-in-2-ol



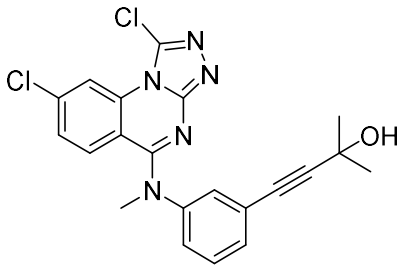
[1677] Ejemplo 374 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 373, excepto que se usó (R) - (2-metiloxiran-2-il) metil 4-nitrobenzoato en vez de (*S*)-(2-metiloxiran-2-il)metil 4-nitrobenzoato. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 4.36 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.52 (d, J = 2.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 410.3.

Ejemplo 375. 3-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)tetrahidrofurano-3-ol



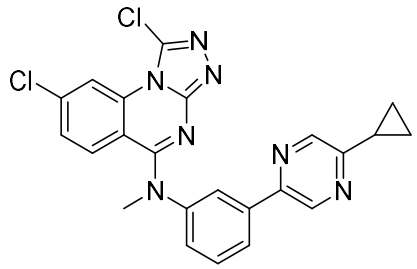
[1678] Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (5.0 mg, 13 µmol), 3-((trimetilsilyl)etinil)tetrahidrofurano-3-ol (10 mg, 54.3 µmol), bromuro de zinc (II) (14.5 mg, 64.3 µmol), trietilamina (35.9 µL, 257 µmol), fluoruro de cesio (19.7 mg, 130 µmol), y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.8 mg, 3.9 µmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (0.9 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 6H), 4.10 – 3.64 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.36 – 2.16 (m, 2H); LCMS(m/z) 420.3.

Ejemplo 376. 4-(3-((1,8-dicloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



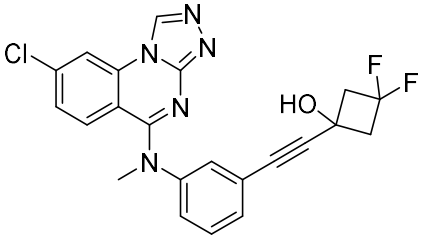
[1679] Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 364-2 (10.0 mg, 23.6 µmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (6.9 µL, 71 µmol), bromuro de zinc (II) (26.6 mg, 118 µmol), trietilamina (65.9 µL, 473 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5.2 mg, 7.1 µmol), y 1-metilpirrolidin-2-ona (0.9 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 426.2.

Ejemplo 377. 1,8-dicloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1680] Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 364-2 (14.0 mg, 33.1 μmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10.1 mg, 39.7 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (3.6 mg, 5.0 μmol), acetato de potasio (32.5 mg, 331 mmol), y 1,4-dioxano (1.0 mL) fue calentada a 115 °C. Después de 10 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y ,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.2 mg, 17 μmol) y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1.8 mg, 2.5 μmol) se agregaron secuencialmente. La mezcla resultante fue calentada a 125 °C. Después de 47 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y 2-bromo-5-ciclopropilopirazina (32.9 mg, 165 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.4 mg, 3.3 μmol), y solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 165 μL, 330 μmol) se agregaron secuencialmente. La mezcla resultante fue calentada a 110 °C. Después de 40 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.35 – 1.88 (m, 1H), 1.18 – 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 462.3.

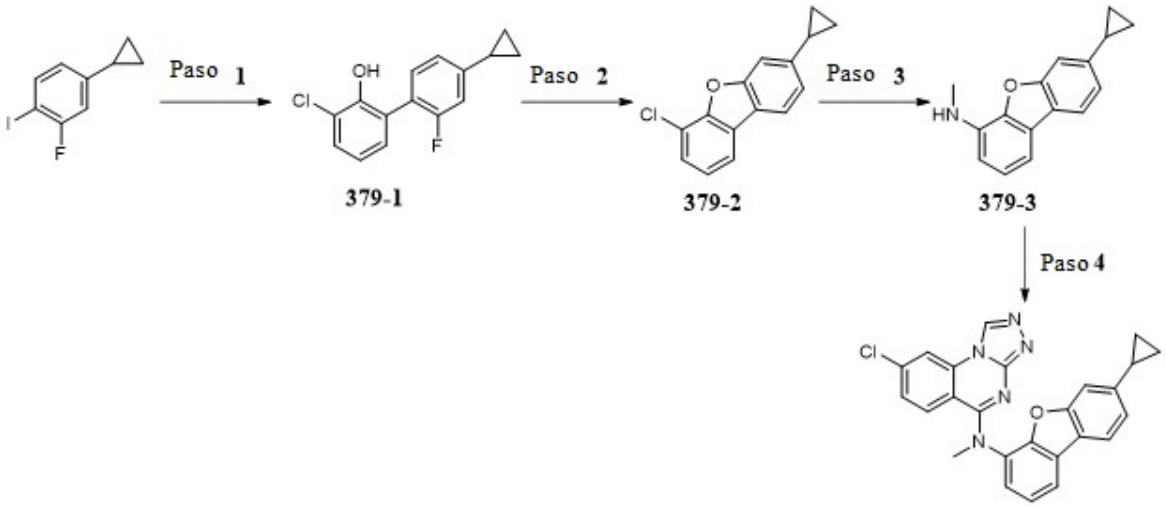
Ejemplo 378. 1-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)-3,3-difluorociclobutan-1-ol



[1681] Una solución de bis (trimetilsilil) amida de litio (1.0 M en tetrahidrofurano, 193 μL, 190 μmol) se añadió mediante jeringa a una solución agitada de 1-etinil-3,3-difluorociclobutan-1-ol (8.5 mg, 64 μmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL) at 0 °C. Después de 10 min, cloruro de

tributilestaño (41.9 µL, 154 µmol) se añadió mediante jeringa. Después de 1 min, la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente. Después de 25 min, éter dietílico (30 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL) se agregaron secuencialmente, y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1-metilpirrolidin-2-ona (0.9 mL), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente. Ejemplo 308 (5.0 mg, 13 µmol) y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.8 mg, 3.9 µmol) se agregaron secuencialmente, y la mezcla resultante se calentó a 120 °C. Después de 25 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 3.02 – 2.69 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.1.

Ejemplo 379. 8-cloro-N-(7-ciclopropilodibenzo[b,d]furan-4-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



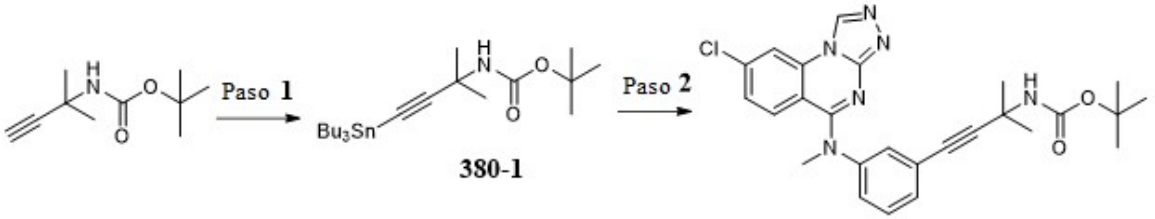
[1682] Paso 1: Una mezcla vigorosamente agitada del 4-ciclopropilo-2-fluoro-1-yodobenceno (250 mg, 954 µmol), ácido (3-cloro-2-hidroxifenilo) borónico (164 mg, 954 µmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (33.1 mg, 28.6 µmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 1.43 mL, 2.9 mmol), y tetrahidrofurano (2.4 mL) fue calentada a 75 °C. Después de 16 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo (60 mL) y solución acuosa de ácido cítrico (10% wt, 5 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (2:1 v:v, 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 20% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto379-1.

[1683] Paso 2: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 379-1 (240 mg, 914 μml) y carbonato de potasio (158 mg, 1.13 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5.0 mL) se calentó a 100 °C. Después de 69 min, la mezcla resultante se calentó a 140 °C. Después de 125 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo (20 mL), éter dietílico (100 mL), y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó con agua (2 × 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 5% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto379-2.

[1684] Paso 3: Una mezcla vigorosamente agitada del Compuesto 379-2 (100 mg, 412 μmol), solución de metilamina (2.0 M en tetrahidrofurano, 412 μL, 820 μmol), solución de terc-butóxido de sodio (2.0 M en tetrahidrofurano, 278 μL, 560 μmol), y [(2-di-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′- triisopropil-1,1′-bifenilo)-2-(2′-(metilamino)-1,1′ -bifenilo)]paladio (II) metanosulfonato (19.0 mg, 20.6 μmol) en alcohol terc-butilo (1.0 mL) fue calentada a 65 °C. Después de 15 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mL) y acetato de etilo (60 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua y salmuera (1:1 v:v, 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 20% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto379-3.

[1685] Paso 4: Solución de bis (trimetilsilil) amida de sodio (1.0 M en tetrahidrofurano, 62.1 μL, 120 μmol) se añadió mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 379-3 (27.0 mg, 113 μmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.3 mL) a 0 °C. Después de 5 sec, una solución de Intermedio 5 (13.4 mg, 56.5 μmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0.7 mL) y tetrahidrofurano (0.3 mL) se añadió mediante jeringa. Después de 1 min, la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente. Después de 15 min, ácido acético (0.1 mL) se añadió, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.18 – 1.95 (m, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 2H), 0.89 – 0.76 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.2.

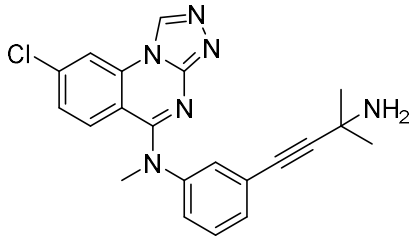
Ejemplo 380. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1686] Paso 1: *solución de n-butil litio* (2.2 M en heptano, 1.27 mL, 2.8 mmol) se añadió por más de 1 min mediante jeringa a una solución agitada de (2-metilbut-3-in-2-il)carbamato de *terc-butilo* (252 mg, 1.38 mmol) en tetrahidrofurano (6.0 mL) at −78 °C, y la mezcla resultante fue calentada a0 °C. Después de 15 min, cloruro de tributilestaño (747 µL, 2.75 µmol) se añadió mediante jeringa. Después de 20 min, la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente. Después de 90 min, éter dietílico (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (30 mL) y Una mezcla de agua y salmuera (1:1 v:v, 30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto380-1.

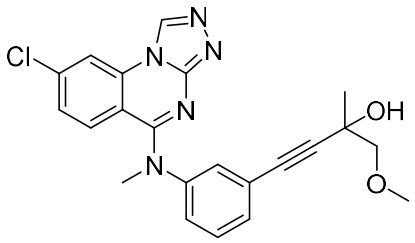
[1687] Paso 2: Ejemplo 380 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 385, excepto que se usó Compuesto 380-1 en vez de Compuesto 385-3. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.39 (s, 9H); LCMS(m/z) 491.3.

Ejemplo 381. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



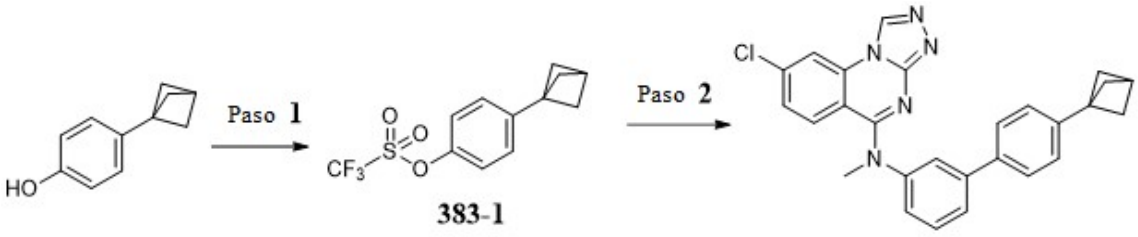
[1688] Ejemplo 381 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 350, excepto a partir del Ejemplo 380. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.71 (s, 6H); LCMS(m/z) 391.2.

Ejemplo 382. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1689] Ejemplo 382 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 376, excepto que se usó Ejemplo 308 en vez de Compuesto 364-2 y usando 1-metoxi-2-metilbut-3-in-2-ol en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); LCMS(m/z) 422.2.

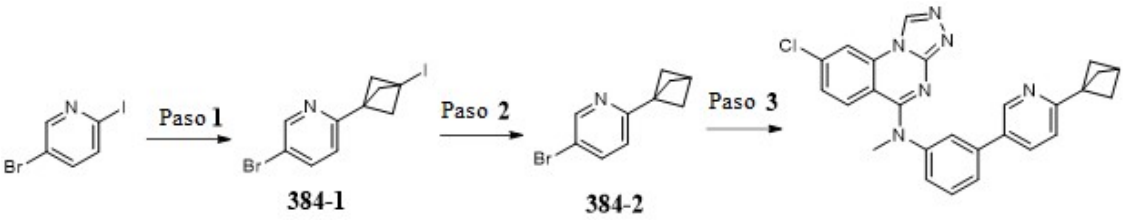
Ejemplo 383. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1690] Paso 1: Anhídrido trifluorometanosulfónico (257 µL, 1.53 mmol) se añadió por más de 3 min mediante jeringa a una mezcla agitada de 4- (biciclo [1.1.1] pentan-1-il) fenol (122 mg, 763 µmol) y *N*,*N*-diispropiletilamina (532 µL, 3.05 mmol) en diclorometano (3.0 mL) at 0 °C. Después de 20 min, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para dar el compuesto383-1.

[1691] Paso 2: Ejemplo 383 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337 usando Compuesto 383-1 en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 5H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.10 (s, 6H); LCMS(m/z) 452.3.

Ejemplo 384. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

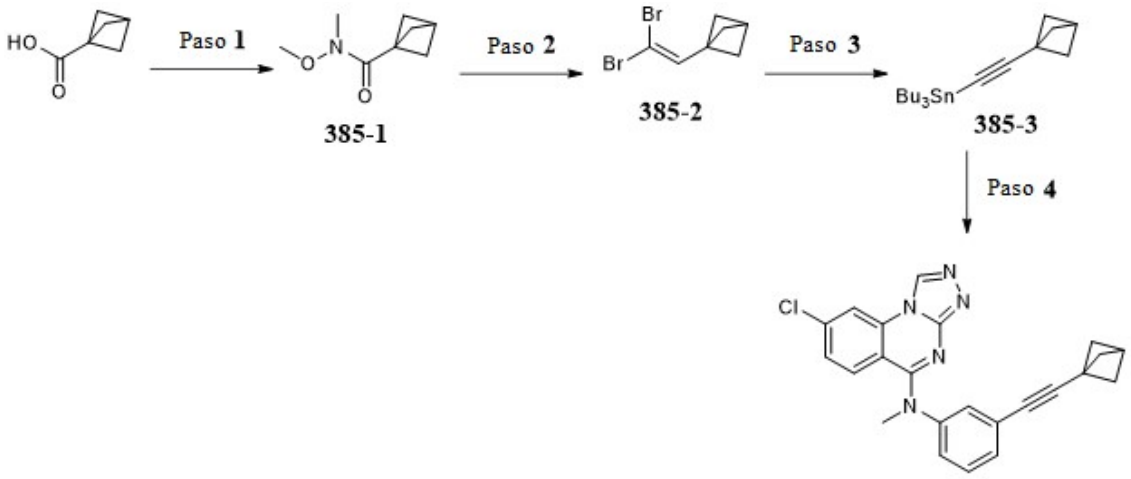


[1692] Paso 1: Una mezcla de 5-bromo-2-yodopiridina (500 mg, 1.76 mmol), solución de triciclo [1.1.1.$0^{1,3}$] pentano (0.77 M en éter dietílico, 4.55 mL, 3.5 mmol), Hexafluorofosfato de [4,4′-*bis*(1,1-dimetiletilo)-2,2′-bipiridina-*N*1,*N*1′]*bis*[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinilo-*N*]fenilo-C] iridio (III) (49.4 mg, 44.0 μmol), y trimetilacetonitrilo (11.7 mL) se desgasificó mediante tres ciclos de bomba de congelación-descongelación (con presión reducida solo aplicada a -78 ° C), se colocó bajo una atmósfera de argón, y fue agitada a temperatura ambiente. La mezcla resultante se irradió con luz azul durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto384-1.

[1693] Paso 2: Solución de trietilborano (1.0 M en hexano, 80.4 μL, 80 μmol) se añadió mediante jeringa a una mezcla agitada de Compuesto 384-1 (281 mg, 804 μmol) y tributilestannano (237 μL, 884 μmol) en tetrahidrofurano a −78 °C. Después de 15 min, la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente, se agitó vigorosamente y se abrió al aire. Después de 120 min de solución acuosa de tiosulfato de sodio (1.0 M, 5 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL), y agua (30 mL) se agregaron secuencialmente. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (60 mL), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 90% diclorometano en hexanos) para dar el compuesto384-2.

[1694] Paso 3: Ejemplo 384 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337 usando Compuesto 384-2 en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.8, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.16 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.3.

Ejemplo 385. N-metil-8-(metilsulfonilo)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1695] Paso 1: 3-(((Etilimino)metileno)amino)-*N*,*N*-dimetilpropano-1-amina clorhidrato (573 mg, 2.99 mmol) se añadió a una solución agitada de ácido biciclo[1.1.1]pentane-1- carboxílico (223 mg, 1.99 mmol) en diclorometano (2.5 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 min, 1-hidroxibenzotriazol (53.8 mg, 398 μmol), clorhidrato *de N, O-dimetilhidroxilamina* (389 mg, 3.98 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.21 mL, 6.97 mmol) se agregaron secuencialmente. Después de 63 h, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 65% éter dietílico en hexanos) para dar el compuesto385-1.

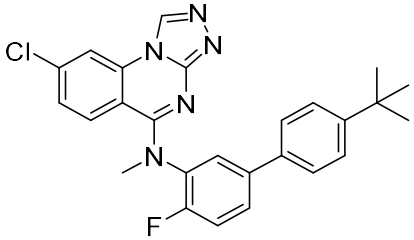
[1696] Paso 2: Una solución de hidruro de diisobutilaluminio(1.0 M en diclorometano, 2.32 mL, 2.3 mmol) se añadió por más de 2 min mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 385-1 (266 mg, 1.72 mmol) en diclorometano (3.0 mL) a −78 °C. Después de 85 min, la mezcla resultante fue calentada a0 °C. Después de 17 min, la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente, y solución de hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en diclorometano, 1.80 mL, 1.8 mmol) se añadió mediante jeringa. Después de 273 min, la mezcla resultante se enfrió a 0 °C, y agua (2.0 mL) y solución acuosa de cloruro de hidrógeno (2.0 M, 3.0 mL) se agregaron secuencialmente. La mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente, y agua (15 mL) se añadió. La mezcla resultante fue filtrada a través de Celite®, y la torta de filtración se extrajo con diclorometano(25 mL). Los filtrados combinados se agitaron, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (25 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y fueron filtrados a través de Celite®. Trifenilfosfina (3.69 g, 14.1 mmol) se añadió al filtrado, y la mezcla resultante fue agitada y se enfrió a 0 °C. Tetrabromuro de carbono (2.28 g, 6.87 mmol) se añadió, y la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida a un volumen de aproximadamente 60 mL. La mezcla fue triturado completamente con una mezcla de hexanos y éter dietílico (10:1 v:v, 60 mL), y filtrada. La torta

de filtración se extrajo con hexanos (60 mL), y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para dar el compuesto385-2.

[1697] Paso 3: *solución de n-butil litio* (2.7 M en heptanos, 83.5 µL, 230 µmol) se añadió por más de 1 min mediante jeringa a una solución agitada de Compuesto 385-2 (7.1 mg, 28.2 µmol) en tetrahidrofurano (3.0 mL) a −78 °C. Después de 60 min, la mezcla resultante fue calentada a0 °C. Después de 45 min, cloruro de tributilestaño (61.2 µL, 225 µmol) se añadió mediante jeringa, y la mezcla resultante fue calentada atemperatura ambiente. Después de 45 min, éter dietílico (40 mL), hexanos (20 mL), y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se lavó con sulfato de magnesio anhidro , se filtro, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto385-3.

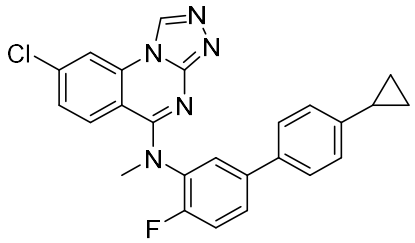
[1698] Paso 4: Una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (5.0 mg, 13 µmol), Compuesto 385-3 (16.0 mg, 41.9 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2.8 mg, 3.9 µmol), y 1-metilpirrolidin-2-ona (0.9 mL) fue calentada a 110 °C. Después de 12 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar producto parcialmente purificado, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 100% acetato de etilo en hexanos to 0 to 10% metanol en diclorometano), y adicionalmente purificado por preparativo de fase inversa HPLC (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.13 (s, 6H); LCMS(m/z) 400.2.

Ejemplo 386. N-(4'-(terc-butilo)-4-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



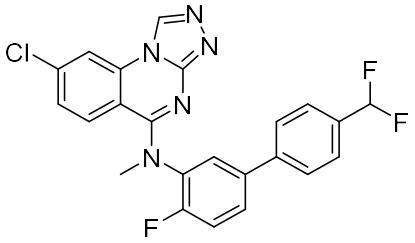
[1699] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 6.9, 3.3, 1.2 Hz, 2H), 7.68 – 7.28 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4.

Ejemplo 387. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-4-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



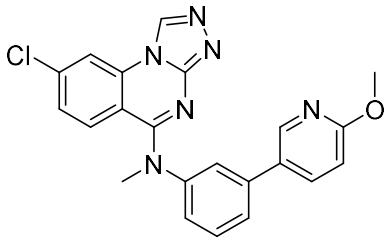
[1700] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.34 (m, 7H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.94 (tt, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.06 – 0.91 (m, 2H), 0.72 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.4.

Ejemplo 388. 8-cloro-N-(4'-(difluorometil)-4-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1701] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.62 – 8.49 (m, 1H), 7.88 (ddd, J = 10.5, 7.3, 3.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 3H), 6.82 (t, J = 56.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3.

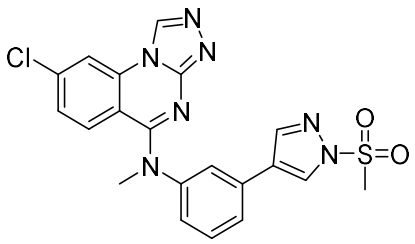
Ejemplo 389. 8-cloro-N-(3-(6-metoxipiridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1702] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d,

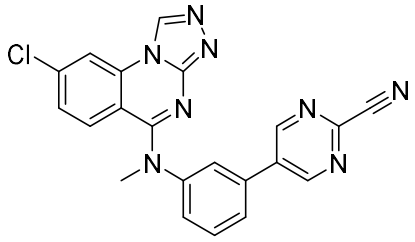
J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 1H), 7.88 – 7.59 (m, 3H), 7.54 – 7.23 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 417.3.

Ejemplo 390. 8-cloro-N-metil-N-(3-(1-(metilsulfonilo)-1H-pirazol-4-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



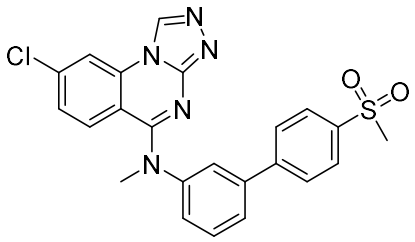
[1703] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.1.

Ejemplo 391. 5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)pirimidine-2-carbonitrilo



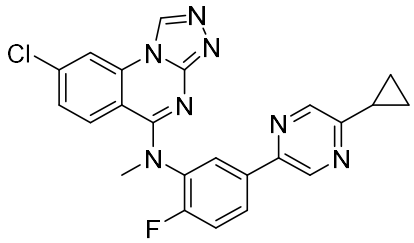
[1704] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.58 – 8.46 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); LCMS(m/z) 413.3.

Ejemplo 392. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(metilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



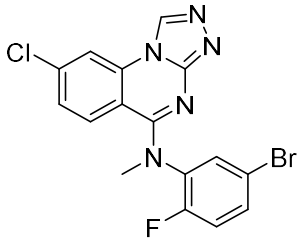
[1705] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 1H), 7.85 – 7.60 (m, 3H), 7.55 – 7.20 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H); LCMS(m/z) 464.3.

Ejemplo 393. 8-cloro-N-(5-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-2-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1706] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 413: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.43 – 8.18 (m, 2H), 7.70 – 7.31 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.22 (ddd, J = 8.0, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 1.23 – 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 394. N-(5-bromo-2-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



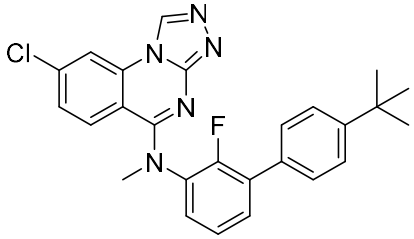
[1707] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.8, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.23 (m, 3H), 3.33 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.3.

Ejemplo 395. N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



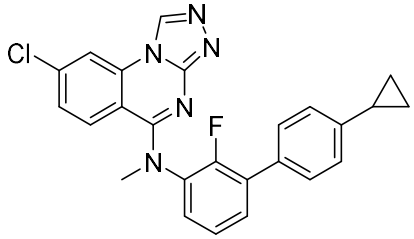
[1708] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.2.

Ejemplo 396. N-(4'-(terc-butilo)-2-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



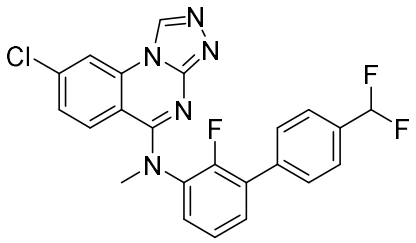
[1709] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.87 – 7.37 (m, 9H), 3.77 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4.

Ejemplo 397. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-2-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



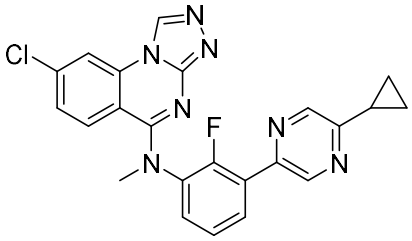
[1710] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.34 (m, 7H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.94 (tt, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.06 – 0.91 (m, 2H), 0.72 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.4.

Ejemplo 398. 8-cloro-N-(4'-(difluorometil)-2-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



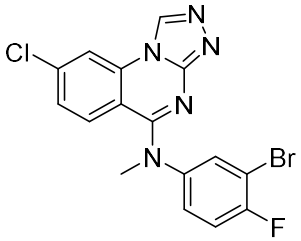
[1711] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.61 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.38 (m, 9H), 6.84 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3.

Ejemplo 399. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-2-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



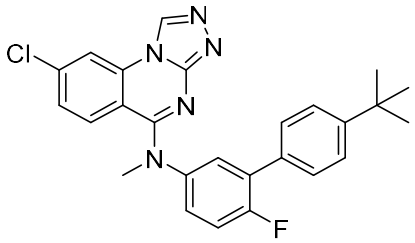
[1712] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 413: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.63 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 – 8.03 (m, 1H), 7.64 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.34 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.14 (ddt, J = 15.1, 5.0, 2.7 Hz, 4H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 400. N-(3-bromo-4-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



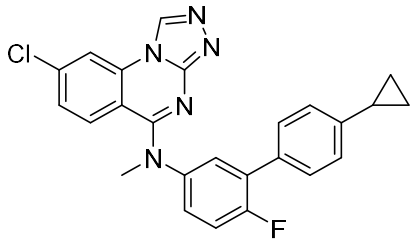
[1713] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.37 (m, 3H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.2.

Ejemplo 401. N-(4'-(terc-butilo)-6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



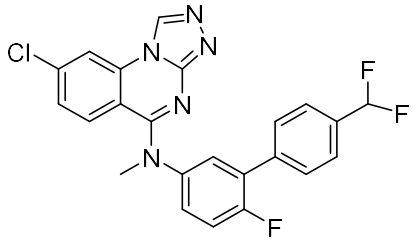
[1714] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.08 (m, 9H), 3.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4.

Ejemplo 402. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



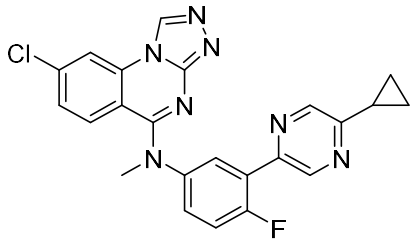
[1715] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 – 7.05 (m, 9H), 3.70 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.04 – 1.86 (m, 1H), 1.10 – 0.66 (m, 4H); LCMS(m/z) 444.4.

Ejemplo 403. 8-cloro-N-(4'-(difluorometil)-6-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



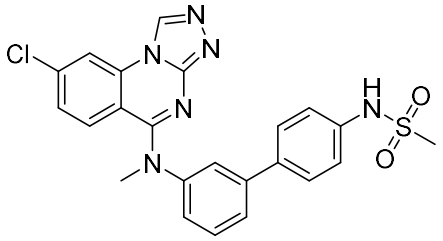
[1716] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.30 (m, 9H), 6.83 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3.

Ejemplo 404. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-4-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



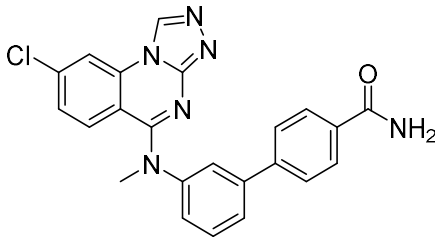
[1717] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 413: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 – 8.02 (m, 1H), 7.61 – 7.26 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (tt, J = 7.9, 5.0 Hz, 1H), 1.14 (tt, J = 7.8, 2.8 Hz, 4H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 405. N-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)metanosulfonamida



[1718] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 3H), 7.51 – 7.23 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); LCMS(m/z) 479.3.

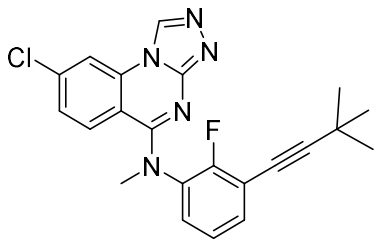
Ejemplo 406. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-carboxamida



[1719] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 3H),

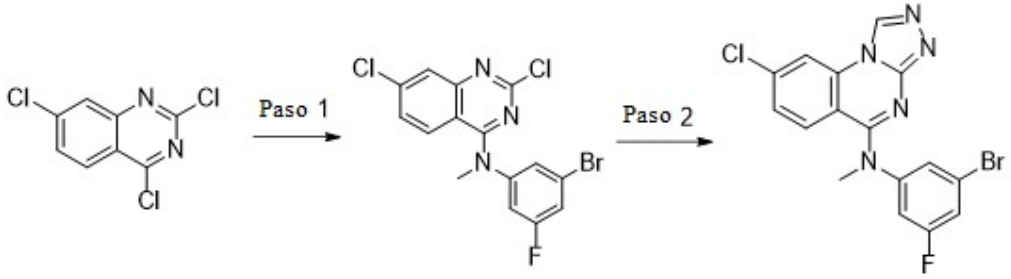
7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); LCMS(m/z) 429.3.

Ejemplo 407. 8-cloro-N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1720] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 421: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.61 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 408.3.

Ejemplo 408. N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina

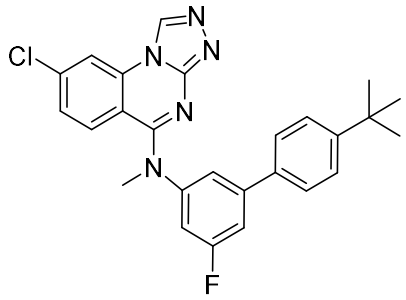


[1721] Paso 1: A una solución de 2,4,7-tricloroquinazolina (400 mg, 1.71 mmol) y 3-bromo-5-fluoro-N-metilanilina (447 mg, 2.19 mmol, 1.28 equiv.) en DMF (5 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral , 51 mg, 2.19 mmol, 1.28 equiv.) en una porción. Se retiró el baño de hielo, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y apagado por la adición lenta de solución acuosa saturada de cloruro de amonio.El material se recogió por filtración, se lavó con agua, hexanos, y hexanos / éter (2: 1) para eliminar todas las impurezas. Después, el residuo se secó adicionalmente a alto vacío para producir N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina.

[1722] Paso 2: A una solución de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (1.71 mmol) en THF(15 mL)/etanol(10 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (1.7 ml, 34.3 mmol, 20 equiv.) y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Al

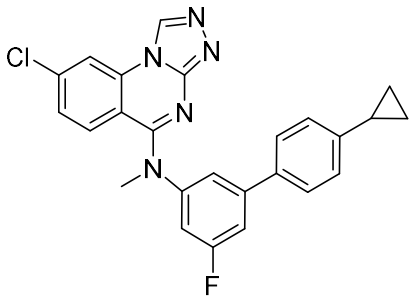
finalizar, acetato de etilo y agua fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. Al crudo (1.71 mmol) se añadió ortoformiato de trietilo (12 ml, 74.3 mmol, 43.4 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 30 min.Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen mínimo(<1 ml). El residuo se trituró con hexanos y se sonicó durante unos minutos. El residuo se recogió por filtración, se lavó con hexanos: éter (5: 1) y se secó a alto vacío. para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.37 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.2.

Ejemplo 409. N-(4'-(terc-butilo)-5-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



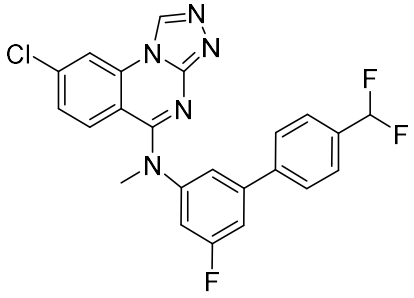
[1723] N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina (Ejemplo 408, 25 mg, 61.5 μmol), ácido (4-tert-butilfenilo) borónico (11 mg, 61.5 μmol, 1.0 equiv.) se disolvieron en dimetilformamida (1 ml) y agua (0.1 ml). Carbonato de potasio (21 mg, 154 μmol, 2.5 equiv.) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (14 mg, 12.3 μmol, 20 mol%) se añadieron. La mezcla se purgó con argón y luego se calentó a 84°C. Al completar, acetato de etilo y agua fueron agregados a la mezcla. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo / agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 5H), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 7.13 (dt, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.4.

Ejemplo 410. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-5-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



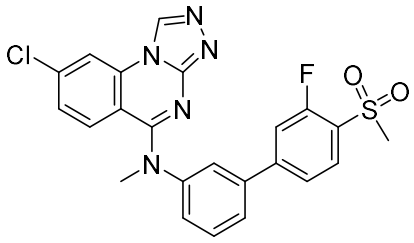
[1724] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 14.6, 8.7 Hz, 3H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 7.19 – 7.00 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 0.78 – 0.62 (m, 2H); LCMS(m/z) 444.4.

Ejemplo 411. 8-cloro-N-(4'-(difluorometil)-5-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1725] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 – 7.55 (m, 4H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); LCMS(m/z) 454.3.

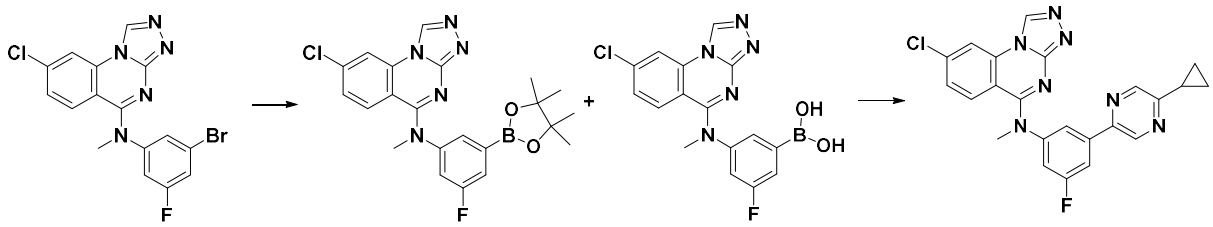
Ejemplo 412. 8-cloro-N-(3'-fluoro-4'-(metilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1726] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.79 – 7.65 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H),

7.38 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (s, 3H); LCMS(m/z) 482.2.

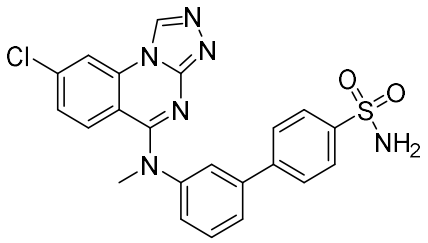
Ejemplo 413. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1727] A la mezcla de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 408, 60 mg, 148 μmol) y bis(pinacolato)diboron (41 mg, 162 μmol, 1.1 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió acetato de potasio (72 mg, 738 μmol, 5.0 equiv.), dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (5.4 mg, 7.38 μmol, 5 mol%). La mezcla se purgó con argón y luego se calentó a 110 ° C. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, silica gel (250 mg) y acetato de etilo se añadieron, y la mezcla fue concentrada a sequedad. El crudo se cargó en seco en una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol / diclorometano al 0-20% para producir una mezcla de 8-cloro-N-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenilo)-N-metil-[1,2,4] triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y su correspondiente ácido borónico.

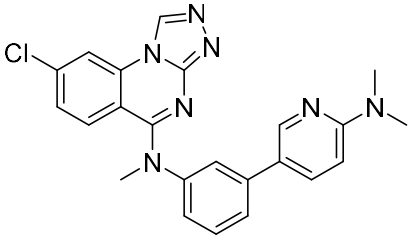
[1728] A la mezcla anterior (148 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0.1 ml) se añadió 2-bromo-5-ciclopropilopirazina (44 mg, 221 μmol, 1.5 equiv.), carbonato de potasio (72 mg, 516 μmol, 3.5 equiv.) y dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (12 mg, 14.8 μmol, 10 mol%). La mezcla se purgó con argón y luego se calentó a 120°C. Al completar, la mezcla fue filtrado a través de un lecho corto de Celite®, enjuagado el Celite® con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y ácido trifluoroacético (0.2 ml), y se purificó por fase inversa HPLC (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.92 (m, 2H), 7.49 – 7.24 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (tt, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.12 (ddt, J = 14.5, 5.0, 2.7 Hz, 4H); LCMS(m/z) 446.3.

Ejemplo 414. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-sulfonamida



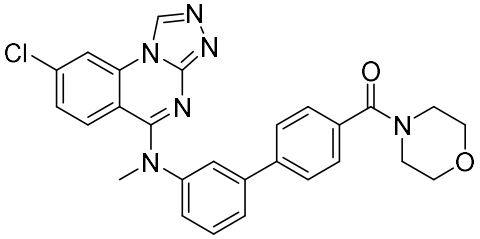
[1729] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 – 7.77 (m, 4H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 465.3.

Ejemplo 415. 8-cloro-N-(3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



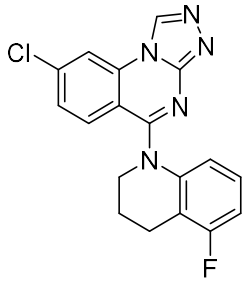
[1730] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.59 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 3.2, 1.9 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.33 (s, 6H); LCMS(m/z) 430.3.

Ejemplo 416. (3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)(morfolino)metanona



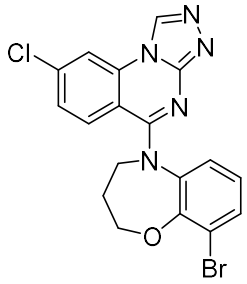
[1731] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 4H), 7.61 – 7.45 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 – 3.38 (m, 8H); LCMS(m/z) 499.3.

Ejemplo 417. 8-cloro-5-(5-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



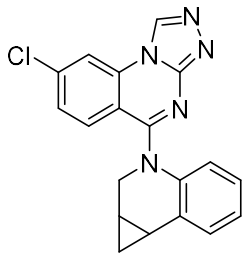
[1732] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 498: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.17 – 6.93 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 6.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 354.3.

Ejemplo 418. 9-bromo-5-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



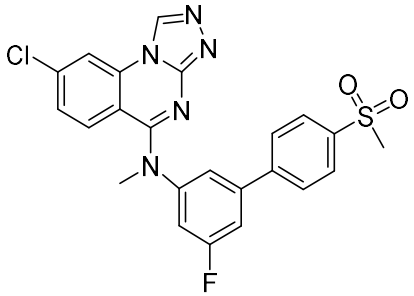
[1733] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 498: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.18 – 6.95 (m, 3H), 4.50-4.29 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 2H); LCMS(m/z) 430.4.

Ejemplo 419. 8-cloro-5-(1,1a,2,7b-tetrahidro-3H-ciclopropa[c]quinolin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



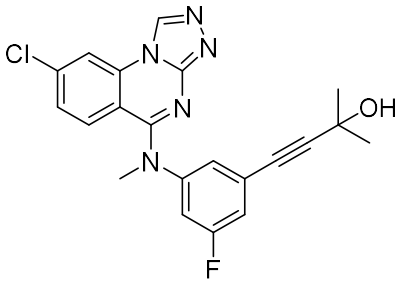
[1734] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 498: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.6, 1.7 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 12.7, 2.0 Hz, 1H), 2.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.16 (dp, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 1.31 – 1.13 (m, 2H); LCMS(m/z) 348.3.

Ejemplo 420. 8-cloro-N-(5-fluoro-4'-(metilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1735] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (s, 3H); LCMS(m/z) 482.3.

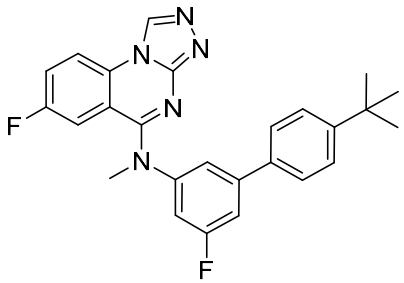
Ejemplo 421. 4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



[1736] N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina (20 mg, 49.2 μmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (12 mg, 148 μmol, 3.0 equiv.) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (1 ml). Bromuro de zinc (55 mg, 246 μmol, 5.0 equiv.), dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (11 mg, 14.8 μmol, 30 mol%) y trietilamina (0.14 ml, 984 μmol, 20.0 equiv.) se añadieron. La mezcla se calentó a 110°C por 10 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y agua fueron agregados a la mezcla. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase

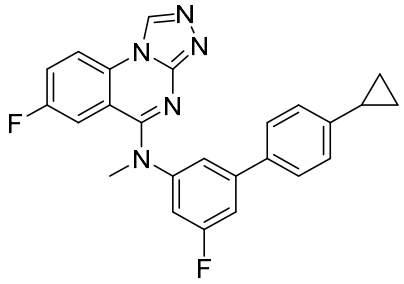
inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA : ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.19 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.53 (s, 6H); LCMS(m/z) 410.2.

Ejemplo 422. N-(4'-(terc-butilo)-5-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



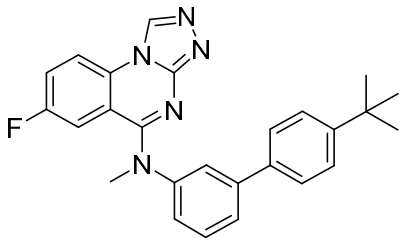
[1737] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.62 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 6H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.4.

Ejemplo 423. N-(4'-ciclopropilo-5-fluoro-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



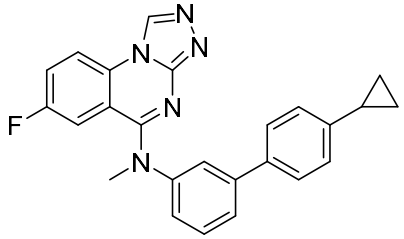
[1738] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 6H), 7.30 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.06 – 0.96 (m, 2H), 0.79 – 0.68 (m, 2H); LCMS(m/z) 428.3.

Ejemplo 424. N-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



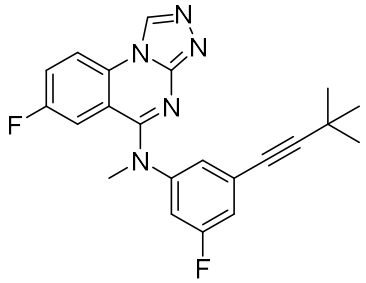
[1739] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.80 – 7.33 (m, 8H), 6.88 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 426.3.

Ejemplo 425. N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



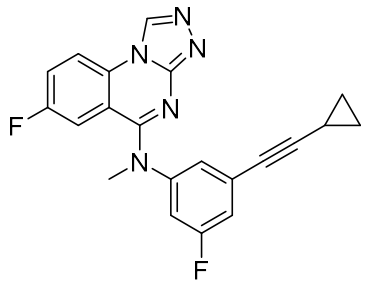
[1740] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.59 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.94 – 7.38 (m, 9H), 6.95 – 6.83 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.82 – 0.67 (m, 2H); LCMS(m/z) 410.4.

Ejemplo 426. N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



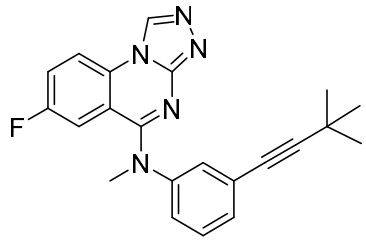
[1741] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 421: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.63 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS(m/z) 392.4.

Ejemplo 427. N-(3-(ciclopropiloetinil)-5-fluorofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



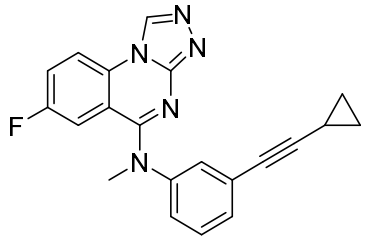
[1742] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 421: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 10.0, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.58 – 1.43 (m, 1H), 0.91 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H), 0.85 – 0.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 376.3.

Ejemplo 428. N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



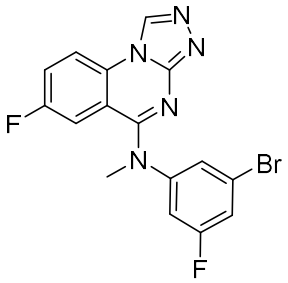
[1743] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 421: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.37 (m, 4H), 6.83 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS(m/z) 374.3.

Ejemplo 429. N-(3-(ciclopropiloetinil)fenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



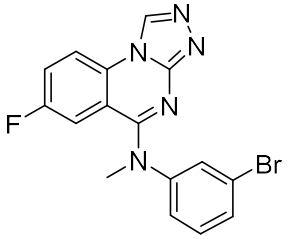
[1744] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 421: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 1H), 7.64 – 7.32 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.48 (ddd, J = 8.2, 5.0, 3.3 Hz, 1H), 0.97 – 0.85 (m, 2H), 0.76 (dt, J = 4.9, 3.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 358.3.

Ejemplo 430. N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



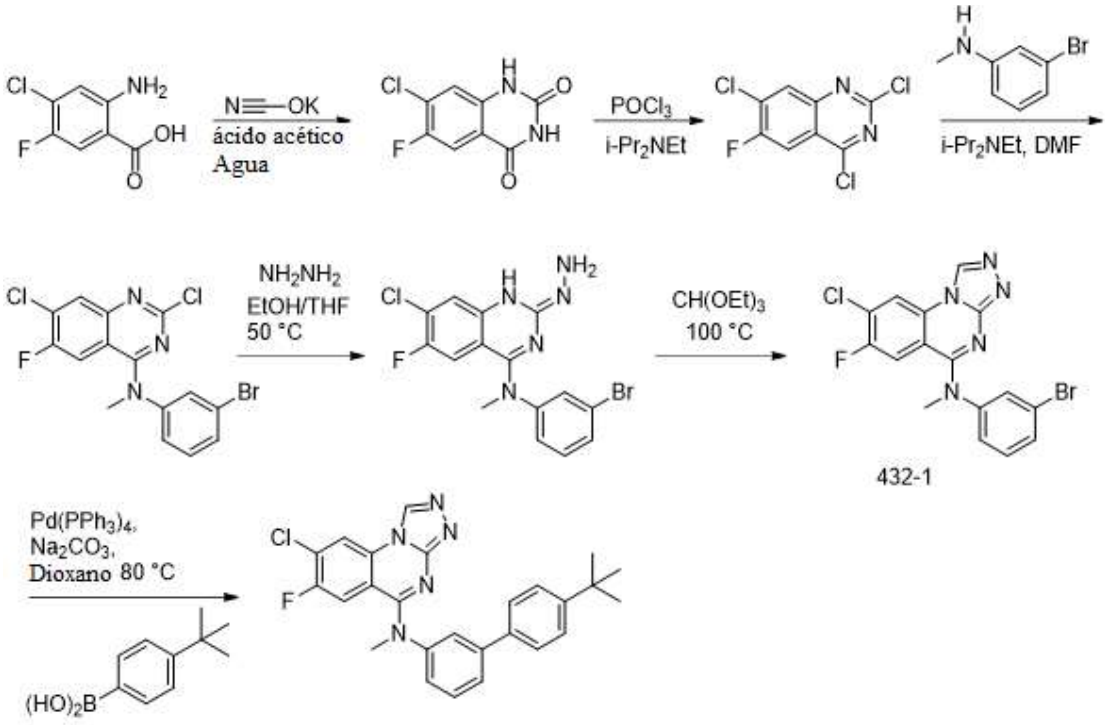
[1745] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.2.

Ejemplo 431. N-(3-bromofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1746] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 409: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 9.2, 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (tq, J = 3.1, 1.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); LCMS(m/z) 372.2.

Ejemplo 432. N-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1747] Síntesis de 7-cloro-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona: ácido2-amino-4-cloro-5-fluoro benzoico (10g, 51.7 mmol) se disolvió en AcOH(100 ml) y tratado lentamente con una solución de cianato de potasio (8.7 g, 103 mmol) en agua (100 ml). Después se agito por 24 h a ta, se añadió agua (500 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El material resultante se suspendió en MeOH (500 ml) y 3 N NaOH (110 mL) se añadió. La suspensión fue agitada a ta durante 12 h, tiempo transcurrido, la mezcla de reacción se ajustó a pH a ~ 3 con HCl 6N. El material resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (100 ml), y se secó a alto vacío para proporcionar el producto deseado: MS (m/z) 215.0 $[M+H]^+$.

[1748] Síntesis de 2,4,7-tricloro-6-fluoroquinazolina: A una mezcla de 7-cloro-6-fluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (1 g, 4.66 mmol) y DIPEA (1.51 mL, 8.68 mmol) se añadió cloruro de fosforilo (3.25 mL, 34.9 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la la mezcla se agitó durante 5 min y después se calentó a 100 °C por 3 hr. La mezcla luego se vertió cuidadosamente sobre hielo triturado y se agitó vigorosamente hasta que se formó una suspensión. A esta mezcla se añadió DCM y transferido a un embudo de decantación. La capa acuosa se extrajo con DCM (x2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10% de ácido cítrico (acuoso), lavado con salmuera, y secada sobre Na_2SO_4. El el disolvente se eliminó a presión reducida y se secó a presión reducida para proporcionar el 2,4,7-tricloro-6-fluoroquinazolina: MS (m/z) 252.4 $[M+H]^+$.

[1749] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-6-fluoro-N-metilquinazolina-4-amina: A una solución de 2,4,7-tricloro-6-fluoroquinazolina (860 mg, 3.42 mmol) y 3-bromo-*N*-metilanilina

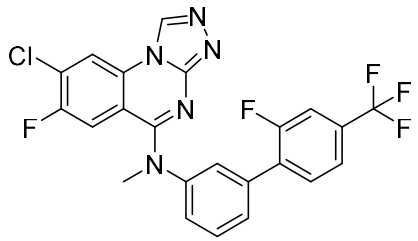
(636 mg, 3.42mmol) en DMF (5.0 mL) a TA se añadió DIPEA (1.52 mL, 8.55 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 hr. Al finalizar, la reacción se vertió en agua y se transfirió a un embudo de decantación y se extrajó con EA (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se suspendió en heptano, se filtró y se secó adicionalmente al vacío. para proporcionar el producto deseado: MS (m/z) 402.0 $[M+H]^+$.

[1750] Síntesis de *(E)*-N-(3-bromofenilo)-7-cloro-6-fluoro-2-hidrazono-N-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-6-fluoro-N-metilquinazolina-4-amina (1470 mg, 3.67 mmol) en THF(20 mL) y etanol(20 mL) se añadió hidracina (1470 mg, 39.5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultantefue agitada a RT durante 30 minutos. Al finalizar, la reacción se concentró a presión reducida y se secó a vacío para proporcionar el producto: MS (m/z) 398.0 $[M+H]^+$.

[1751] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de *(E)*-N-(3-bromofenilo)-7-cloro-6-fluoro-2-hidrazono-N-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina (1400 mg, 3.53 mmol) y ortoformiato de trietilo (6.27 g, 42.4 mmol) se calentó a 100 °C por 1 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a RT, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano. El material resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano : éter (1:1) y se secó a vacío para proporcionar el Compuesto 432-1.

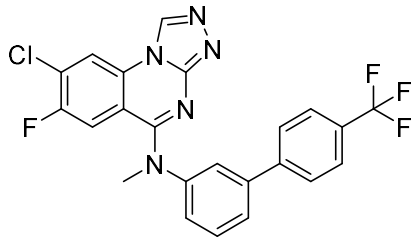
[1752] Síntesis de N-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: A una solución de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 432-1, 25.0 mg, 0.062 mmol) en dioxano (1.0 mL) se añadió ácido (4-(terc-butilo)fenilo) borónico (24.2 mg, 0.14mmol) Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (2.16 mg, 1.9 μmmol), y una solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (0.154 mL, 0.307mmol) y la mezcla fue purgada con gas nitrógeno y calentada a 80°C por 20 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, filtrada a través de Celite®, y concentrada a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 4.3, 2.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 3H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 6.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); LCMS(m/z) 460.2.

Ejemplo 433. 8-cloro-7-fluoro-N-[3-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo]fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



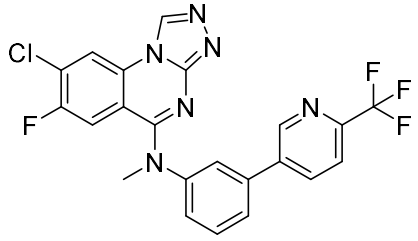
[1753] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 432 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 4H), 7.55 (dt, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 490.1.

Ejemplo 434. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-[4-(trifluorometil)fenilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



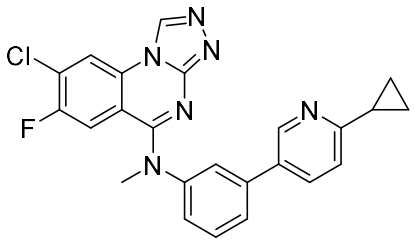
[1754] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 432 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido (trifluorometil)fenilo] borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.76 (m, 7H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 472.1.

Ejemplo 435. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-[6-(trifluorometil)-3-piridilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



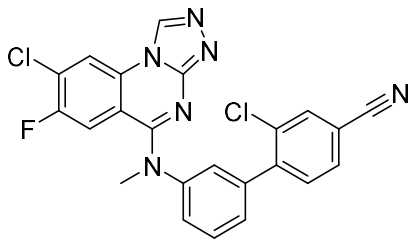
[1755] A una solución de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 432-1, 25 mg, 0.062 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió ácido [6-(trifluorometil)-3-piridilo] borónico (24.6 mg, 0.13 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.54 mg, 3.07 µmol), y solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (0.154 mL, 0.307mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 80 °C por 20 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 473.1.

Ejemplo 436. 8-cloro-N-[3-(6-ciclopropilo-3-piridilo)fenilo]-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



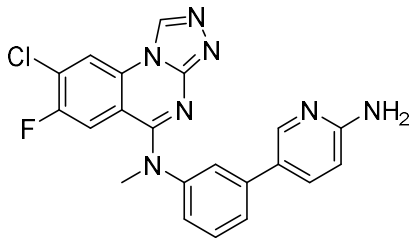
[1756] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido (6-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.95 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 445.1.

Ejemplo 437. 3-cloro-4-[3-[(8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]benzonitrilo



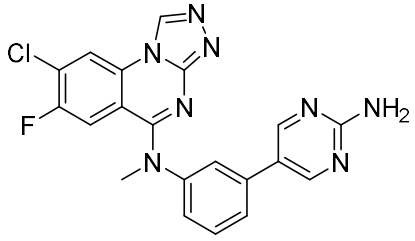
[1757] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con ácido *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y (2-cloro-4-ciano-fenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.53 (m, 3H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 463.0.

Ejemplo 438. N-[3-(6-amino-3-piridilo)fenilo]-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



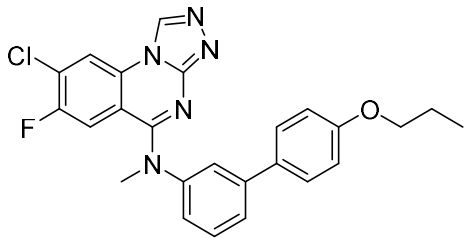
[1758] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.1.

Ejemplo 439. N-[3-(2-aminopirimidina-5-il)fenilo]-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



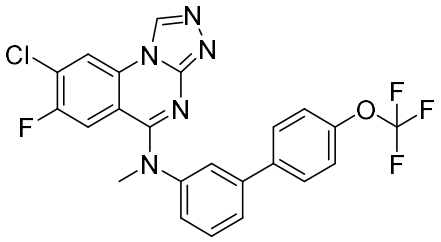
[1759] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 421.1.

Ejemplo 440. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-(4-propoxifenilo)fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



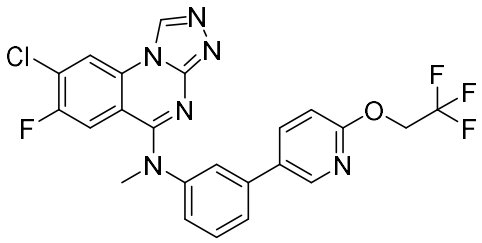
[1760] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido (4-propoxifenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 462.1.

Ejemplo 441. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-[4-(trifluorometoxi)fenilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



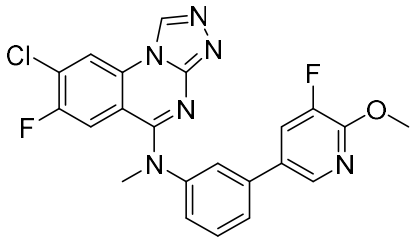
[1761] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido [4-(trifluorometoxi)fenilo] borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 3H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.58 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.03 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 488.1.

Ejemplo 442. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



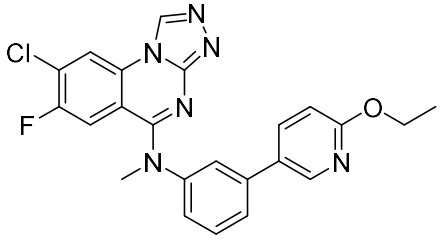
[1762] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido [6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridilo] borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 12.0, 9.7 Hz, 2H), 5.03 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H); LCMS(m/z) 503.1.

Ejemplo 443. 8-cloro-7-fluoro-N-[3-(5-fluoro-6-metoxi-3-piridilo)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



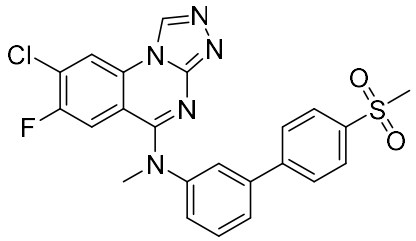
[1763] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido (5-fluoro-6-metoxi-3-piridilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 453.1.

Ejemplo 444. 8-cloro-N-[3-(6-etoxi-3-piridilo)fenilo]-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



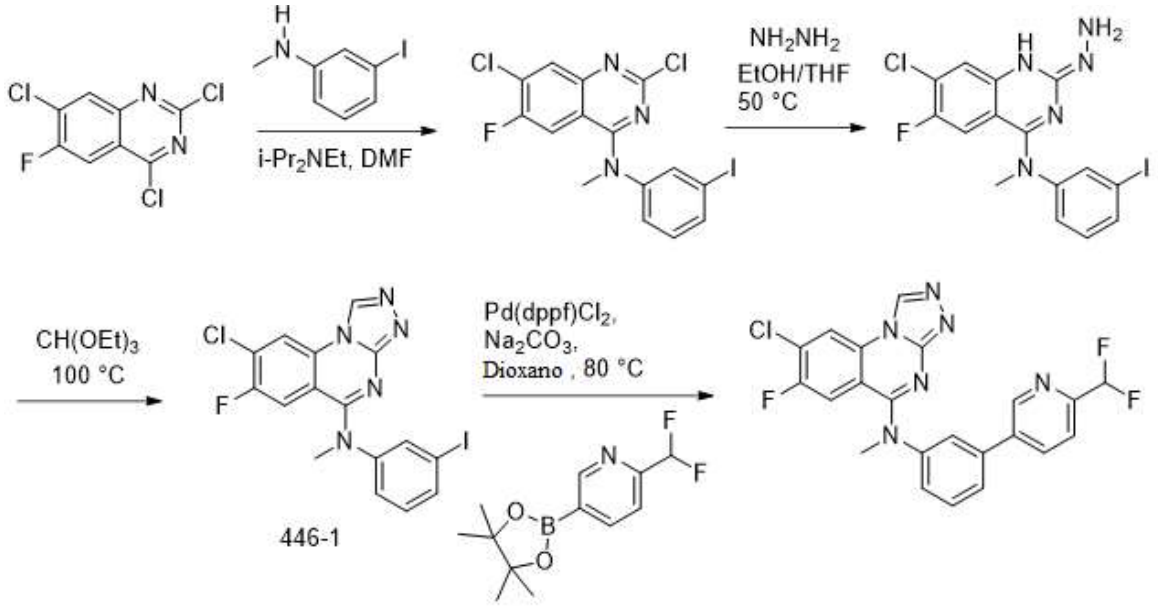
[1764] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 449.1.

Ejemplo 445. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-(4-metilsulfonilo fenilo)fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1765] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido (4-metilsulfonilo fenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 4H), 7.86 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 3H); LCMS(m/z) 482.2.

Ejemplo 446. 8-cloro-N-[3-[6-(difluorometil)-3-piridilo]fenilo]-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



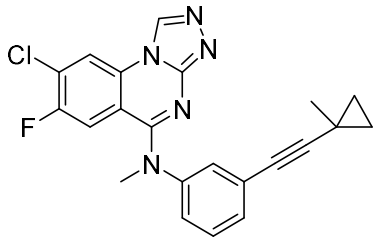
[1766] Síntesis de 2,7-dicloro-6-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-metilquinazolina-4-amina: A una solución de 2,4,7-tricloro-6-fluoroquinazolina 760 mg, 3.02 mmol) y 3-yodo-*N*-metilanilina (704 mg, 3.02mmol) en DMF (5.0 mL) a TA se añadió DIPEA (1.35 mL, 7.56 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 hr. Al finalizar, la reacción se vertió en agua y se transfirió a un embudo de decantación y extraído con EA (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se suspendió en heptano, se filtró y se secó adicionalmente al vacío para producir el compuesto deseado: MS (m/z) 449.0 $[M+H]^+$.

[1767] Síntesis de *(E)*-N-(3-yodofenilo)-7-cloro-6-fluoro-2-hidrazono-N-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina: A una solución de 2,7-dicloro-6-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-metilquinazolina-4-amina (653 mg, 1.46 mmol) en THF(10 mL) y etanol(10 mL) se añadió hidracina (503 mg, 15.7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultantefue agitada a RT durante 30 minutos. Al finalizar, la reacción se concentró a presión reducida y se secó a vacío para proporcionar el producto: MS (m/z) 444.0 $[M+H]^+$.

[1768] Síntesis de *N*-(3-yodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 446-1): Una solucion de *(E)*-N-(3-yodofenilo)-7-cloro-6-fluoro-2-hidrazono-N-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina (647 mg, 1.46 mmol) y ortoformiato de trietilo (2.59 g, 17.5 mmol) se calentó a 100 °C por 1 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a RT, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano. El material resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano:éter (1:1) y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado: MS (m/z) 454.0 $[M+H]^+$.

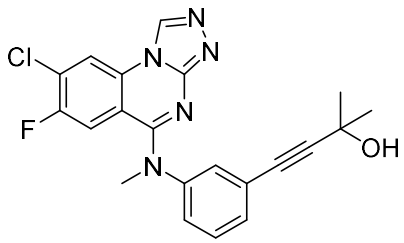
[1769] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-Iodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 1H), 7.17 – 6.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 455.1.

Ejemplo 447. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-[3-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1770] A una solución de *N*-(3-yodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 446-1, 25 mg, 0.055 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1-etinil-1-metil-ciclopropano (5.3 mg, 0.07 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.55 mg, 2.2 µmol), CuI (0.3 mg, 0.03 mmol) y trietilamina (0.7 mL, 5.51 mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 84 °C por 10 min. Al finalizar, la mezcla fue repartida entre EA (20 mL) y agua (20 mL), los orgánicos se separaron y se secaron Na_2SO_4. El resultante fue y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.92 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.77 – 0.57 (m, 2H); LCMS(m/z) 406.1.

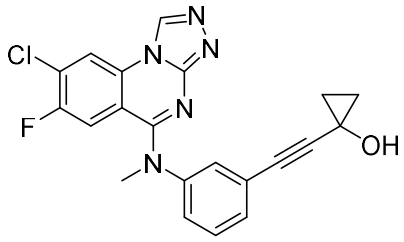
Ejemplo 448. 4-[3-[(8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2-metil-but-3-in-2-ol



[1771] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 447 empezando con *N*-(3-Iodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-

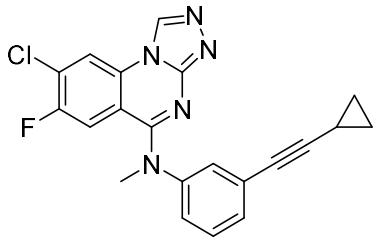
a]quinazolina-5-amina (Compuesto 446-1) y 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); LCMS(m/z) 410.1.

Ejemplo 449. 1-[2-[3-[(8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]etinil]ciclopropanol



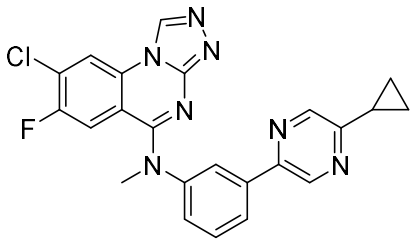
[1772] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 447 empezando con *N*-(3-Iodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 446-1) y 1-etinilciclopropanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 6.98 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 3H), 0.97 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 0.94 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H); LCMS(m/z) 408.1.

Ejemplo 450. 8-cloro-N-[3-(2-ciclopropiloetinil)fenilo]-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



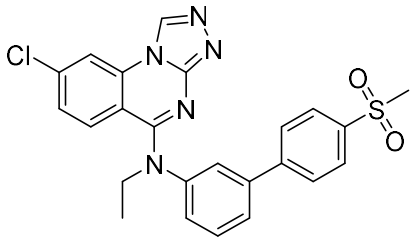
[1773] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 447 empezando con *N*-(3-Iodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 446-1) y etinilciclopropano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 6.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.52 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.96 – 0.84 (m, 2H), 0.72 (dq, J = 5.0, 3.9 Hz, 2H); LCMS(m/z) 392.1.

Ejemplo 451. 8-cloro-N-[3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo]-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



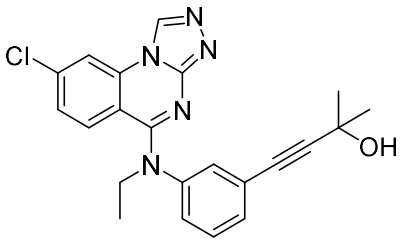
[1774] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-Iodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 446-1) y 2-ciclopropilo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.24 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.07 (dt, J = 8.0, 3.1 Hz, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H); LCMS(m/z) 446.1.

Ejemplo 452. 8-cloro-N-etilo-N-[3-(4-metilsulfonilo fenilo)fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



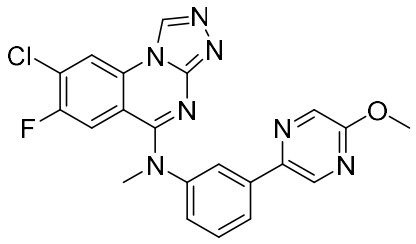
[1775] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 455 empezando con N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-etilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y ácido (4-metilsulfonilo fenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 4H), 7.83 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LCMS(m/z) 478.1.

Ejemplo 453. 4-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-etilo-amino]fenilo]-2-metil-but-3-in-2-ol



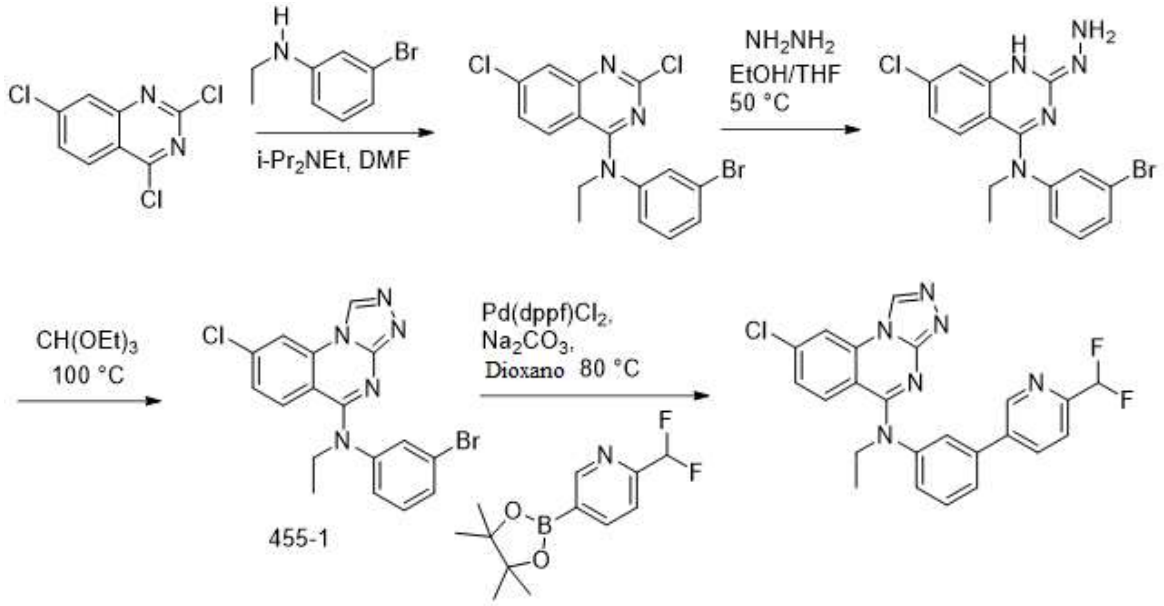
[1776] A una solución de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-etilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 455-1, 25 mg, 0.62 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 2-metilbut-3-in-2-ol (52 mg, 0.06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (5.13 mg, 6.2 μmol), dibromozinc (70 mg, 0.31 mmol) y Et_3N (0.173 mL, 1.24 mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 100 °C por 10 min. Al finalizar, la reacción se vertió en agua y se transfirió a un embudo de decantación y extraído con EA (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 406.1.

Ejemplo 454. 8-cloro-7-fluoro-N-[3-(5-metoxipirazina-2-il)fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1777] El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 435 empezando con *N*-(3-Iodofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.95 – 8.73 (m, 2H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.13 – 7.98 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.13 – 6.91 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 436.1.

Ejemplo 455. 8-cloro-N-[3-[6-(difluorometil)-3-piridilo]fenilo]-N-etilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1778] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-2,6,7-tricloro-*N*-etilo-quinazolina-4-amina: A una solución de 2,4,7-tricloroquinazolina (1000 mg, 4.28 mmol) y 3-bromo-*N*-etiloanilina (998 mg, 4.99 mmol) en DMF (5.0 mL) a TA se añadió DIPEA (1.91 mL, 10.7 mmol). La mezcla resultante fue agitada a 40 °C por 2 hr. Al finalizar, la reacción se vertió en agua y se transfirió a un embudo de decantación y extraído con EA (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-30% EA en hexanos como eluyente para producir el producto deseado : MS (m/z) 398.0 $[M+H]^+$.

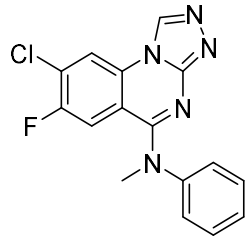
[1779] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-7-cloro-N-etilo-2-hidrazino-quinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-etilo-quinazolina-4-amina (511 mg, 1.29 mmol) en THF(10 mL) y etanol(10 mL) se añadió hidracina (412 mg, 12.9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultantefue agitada a RT durante 30 minutos. Al finalizar, la reacción se vertió en agua y se transfirió a un embudo de decantación y extraído con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto: MS (m/z) 393.0 $[M+H]^+$.

[1780] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-etilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 455-1): Una solucion de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-N-etilo-2-hidrazino-quinazolina-4-amina (450 mg, 1.15 mmol) y ortoformiato de trietilo (2.04 g, 13.8 mmol) se calentó a 100 °C por 1 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a RT, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y el

material se recogió por filtración, se lavó con heptano:éter (1:1) y secado al vacío para proporcionar el producto deseado: MS (m/z) 403.0 $[M+H]^+$.

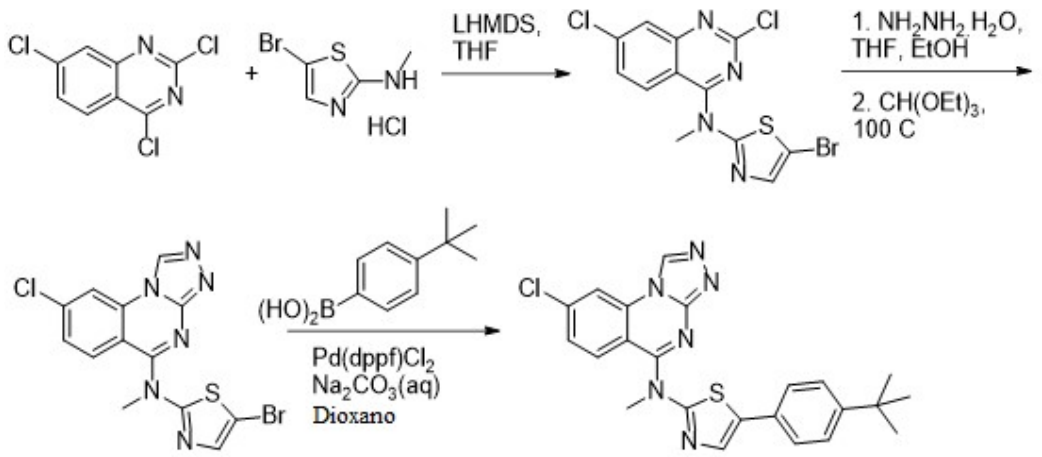
[1781] A una solución de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-etilo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (25 mg, 0.062 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina (15.8 mg, 0.06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.57 mg, 3.1 µmol), y solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (0.154 mL, 0.307mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 80 °C por 20 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 16.7, 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 451.1.

Ejemplo 456. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1782] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 6.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H); LCMS(m/z) 328.1.

Ejemplo 457. 5-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-*N*-metilotiazol-2-amina



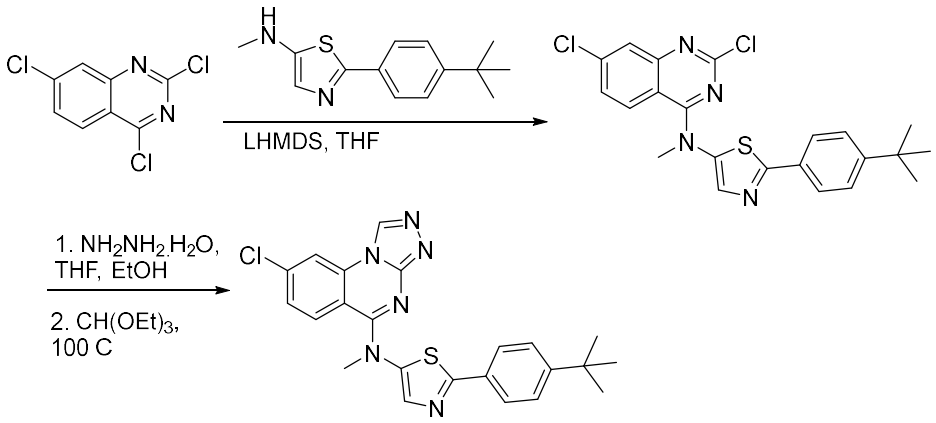
[1783] A una solución de 2,4,7-tricloroquinazolina (124 mg, 0.526 mmol) y 5-bromo-N-metilotiazol-2-amina clorhidrato (130.0 mg, 0.565 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriado hasta -20 °C se añadió una solución 1 molar de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1.55 mL, 1.55 mmol). La reacción fue agitada a -20 °C por una hora luego dividida entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo para diclorometano, orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a Presión Reducida para proporcionar 186 mg 5-bromo-*N*-(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-2-amina que fue llevado adelante sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 4.08 (s, 3H).

[1784] A una solución de 5-bromo-*N*-(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-2-amina (186 mg, 0.477 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) y etanol(0.8 mL) se añadió hidrato de hidrazina (0.25 mL, 5.14 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutes. La mezcla de reacción fue diluida con agua luego se extrae a diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-*N*-(7-cloro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-2-amina cruda que fue llevado adelante sin más purificación.

[1785] Una suspensión cruda de 5-bromo-*N*-(7-cloro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-2-amina (0.477 mmol maximum) y ortoformiato de trietilo (2.00 mL, 12.0 mmol) fue agitada a 100 °C por 90 minutos en cuyo punto la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadióhexanos para prescipitar los sólidos , que se recogió por filtración con trituración con hexanos. Los sólidos recogidos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% acetato de etilo: hexanos) para proporcionar 5-bromo-*N*-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-*N*-metilotiazol-2-amina.

[1786] Una solucion de 5-bromo-*N*-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-*N*-metilotiazol-2-amina ácido (24.0 mg, 0.0607 mmol), (4-tert-butilfenilo) borónico (22.0 mg, 0.124 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (11.0 mg, 0.0153 mmol) en dioxano (1 mL) y carbonato de sodio acuoso saturado (0.1 mL) fue agitada a 90 °C por 18 horas, y luego a 120 ° C por 3.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, disuelto en N, N-dimetilfomamida, pasado a través de un filtro de jeringa, y purificado por HPLC preparativa (10-100% acetonitrilo en agua, 0.1% TFA buffer) para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 449.3.

Ejemplo 458. 2-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-*N*-metilotiazol-5-amina



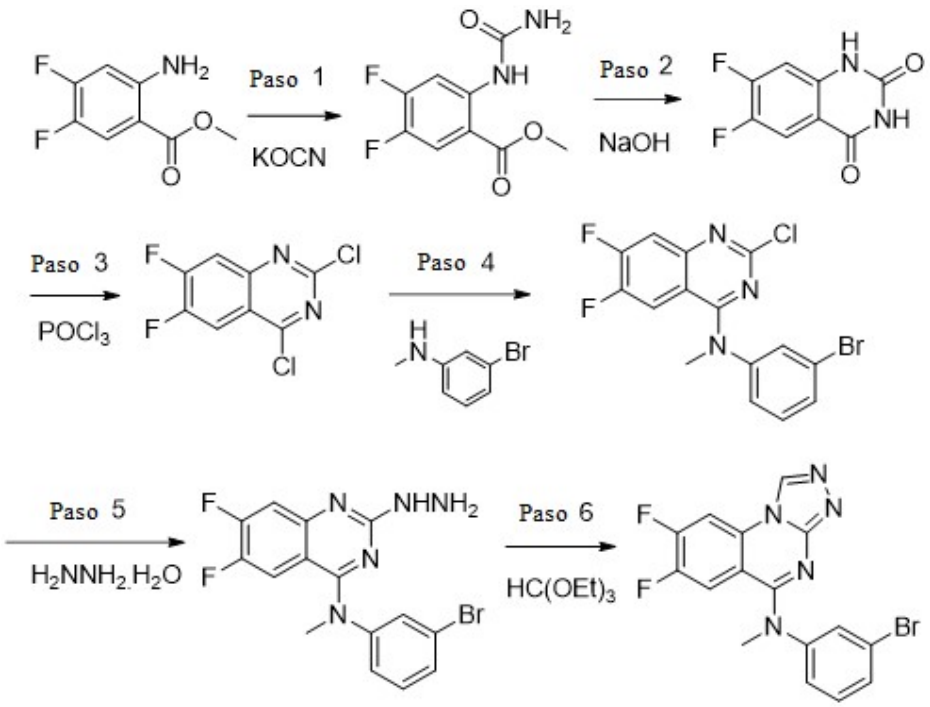
[1787] A una solución de 2,4,7-tricloroquinazolina (34 mg, 0.114 mmol) y 2-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-metilotiazol-5-amina (35.7 mg, 0.145 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) cooled to -20 ºC se añadió una solución 1 molar de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (0.3 mL, 0.3 mmol). La reacción fue agitada a -20 °C por 30 minutos luego dividido entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo para diclorometano, los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron a presión reducida, y se purificaron por cromatografía en gel de sílice.(0-20% acetato de etilo: hexanos) para proporcionar 2-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[1788] A una solución de 2-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-5-amina (28 mg, 0.063 mmol) en tetrahidrofurano (1.6 mL) y etanol(0.8 mL) se añadió hidrato de hidrazina (0.05 mL, 1.03 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas, en cuyo

punto hidrato de hidrazina adicional (0.05 mL, 1.03 mmol) se añadió y la agitación continuó durante 18horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua luego se extrae a diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-(7-cloro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-5-amina crudo que fue llevado adelante sin más purificación.

[1789] Una suspensión cruda de 2-(4-(terc-butilo)fenilo)-*N*-(7-cloro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-*N*-metilotiazol-5-amina (0.063 mmol maximum) y ortoformiato de trietilo (1.00 mL, 6.0 mmol) fue agitada a 100 °C por 90 minutos en cuyo punto la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y hexanos se añadió al material precipitado que se recogió mediante filtración con trituración en hexanos. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa. (10-100% acetonitrilo en agua, 0.1% Tampón TFA) para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (dd, J = 12.2, 7.2 Hz, 2H), 9.78 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 449.3.

Ejemplo 459. N-(3-bromofenilo)-7,8-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1790] Paso 1: Síntesis de 4, 5-difluoro-2-ureidobenzoato de metilo: 2-amino-4, 5-difluoro-benzoato de metilo (52.2 g, 273 mmol) se disolvió en ácido acético (350 mL) y tratado lentamente con una solución de cianato de potasio (46.2 g, 547 mmol) en agua (150 mL).

Después de agitar a temperatura ambiente por 20 horas y luego a 60 ºC por 2 horas, 350 mL de agua se añadieron en la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El precipitado se utilizó directamente en el siguiente paso.

[1791] Paso 2: Síntesis de 6, 7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona: To Una suspensión de el material obtenido arriba en metanol (500 mL) se añadió 109 mL de 3N una solución acuosa de hidróxido de sodio. La suspensión fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 20 horas. 165 mL de 2N una solución acuosa de HCl se añadió lentamente con agitación vigorosa para ajustar el pH a ~ 3. El sólido se recogió mediante filtración seguida de un lavado con agua (50 ml). El filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico. El precipitado se recogió mediante filtración. Los dos lotes se combinaron y se secaron en un liofilizador por 24 h para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H).

[1792] Paso 3: Síntesis de 2,4-dicloro-6,7-difluoro-quinazolina: 6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (9.4 g, 47.4 mmol) se añadió en tolueno (150 mL) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 1,0 litro. La mezcla fue tratado con $POCl_3$ (10.2 mL, 109 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min y luego calentada a 55 oC. Se añadió Tripropilamina (19 mL, 99.6 mmol). Después de agitar a 55 ºC por 10 min, la mezcla fue calentada a105 ºC por 4 horas. Al enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió lentamente en 300 mL de agua (con 2 mL de HCl acuoso 1N) mientras se agitaba seguido de dilución con tolueno (200 mL). Después de agitar por 30 min, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica (con capa de trapo) se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno (50 mL) y agua (40 mL). Se separaron las dos capas del filtrado, la capa orgánica se lavó con agua (200mLx2) y salmuera (200 mL) until pH>3. Secado sobre $MgSO_4$ y concentrada a sequedad para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.05 (dd, J = 9.4, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H).

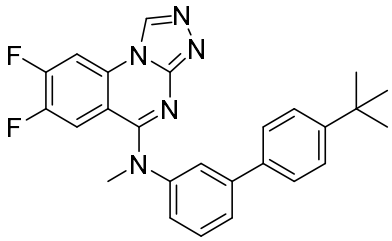
[1793] Paso 4: Síntesis de N-(3-bromofenilo)-2-cloro-6,7-difluoro-N-metil-quinazolina-4-amina: A una solución de 3-bromo-N-metilanilina (1.6 mL, 12.5 mmol) y 2,4-dicloro-6,7-difluoro-quinazolina (2.68 g, 11.4 mmol) en DMF (50 mL) a 0 ºC se añadió NaH (60% purity) (547 mg, 13.7 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a RT y agitada por 4 hrs. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl enfriada con hielo (40 mL), se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con agua. (100 mL). El precipitado formado entre las capas acuosa y orgánica se recogió por filtración, que fue el producto deseado. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y y se concentro *en vacio*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando 0-35% EtOAc en

hexanos para proporcionar el producto deseado. Los dos lotes de producto se combinaron: $[M+H]^+$= 384.2.

[1794] Paso 5: Síntesis de N-(3-bromofenilo)-6,7-difluoro-2-hidrazino-N-metil-quinazolina-4-amina: El producto resultante (1.94 g, 5.0 mmol) del Paso 4 se añadió a EtOH (21 mL) y THF (5 mL). Hidrazina monohidrato (7.5 ml, 150 mmol) se añadió lentamente en varias porciones y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyo con EtOAc. La solución fue lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y concentrada e*n vacio*. La maldición se usó en el siguiente paso sin purificación. $[M+H]^+$= 380.2.

[1795] Paso 6: Al crudo resultante de arriba se añadió ortoformiato de trietilo (4 ml). La mezcla fue agitada a 100 °C por 16 h. La mezcla se concentró al vacío y EtOAc (100 mL) se añadió al residuo resultante. La solucion fue lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío.El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando 0-10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (m,1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 390.2.

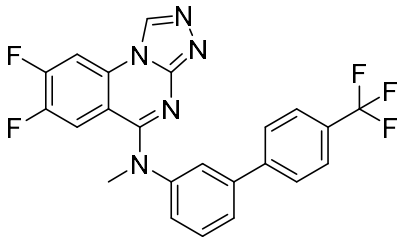
Ejemplo 460. N-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7,8-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1796] A una mezcla de N-(3-bromofenilo)-7,8-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 459, 100 mg, 0.256 mmol), ácido (4-tert-butilfenilo) borónico (91 mg, 0.51 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 26 μmol) fueron agregados DME (3mL) y carbonato de sodio acuoso 2M (0.26 mL). Después de desgasificar y rellenar con nitrógeno varias veces, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 6 h. Después de enfriar a RT, agua y EtOAc se añadieron. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando 60-100% EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.36 (s,1H), 8.32 – 8.20

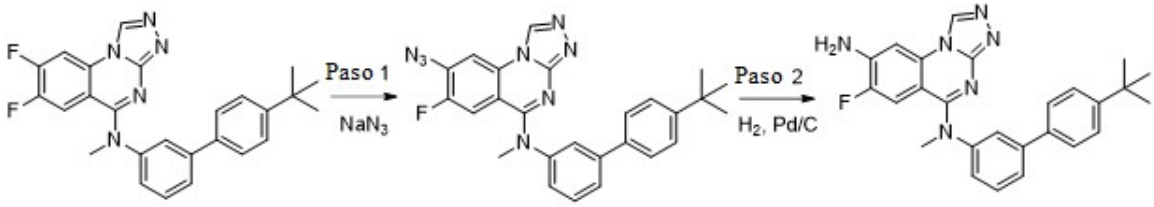
(m, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 6H), 7.26 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 444.4.

Ejemplo 461. 7,8-difluoro-N-metil-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1797] Ejemplo 461 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 460. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 5H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 11.8, 8.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); LCMS(m/z) 456.3.

Ejemplo 462. N5-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7-fluoro-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina

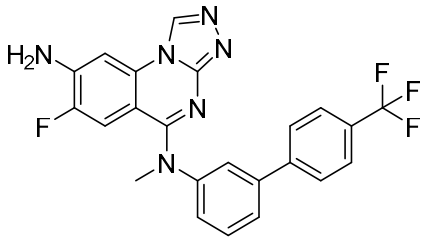


[1798] Paso 1: Síntesis de 8-azido-N-[3-(4-tert-butilfenilo)fenilo]-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una mezcla de N-[3-(4-tert-butilfenilo)fenilo]-7,8-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 460, 175 g, 0.40 mmol), azida de sodio (129 mg, 1.98 mmol) en DMSO (3 mL) se calentó a 90 ºC por 4 h. A la mezcla se le añadió EtOAc (100 mL) y la solución fue lavada con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto crudo, que se utilizó directamente en el siguiente paso. $[M+H]^+$= 467.1.

[1799] Paso 2: Síntesis de N5-[3-(4-tert-butilfenilo)fenilo]-7-fluoro-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina: Al producto del Paso 1 se añadió EtOH/EtOAc (3/3mL) y 10% Pd/C (20 mg). La mezcla de reacción fue desgasificado y se recargó con hidrógeno (bolsa de gas) varias veces. Entonces fue agitada bajo hidrógeno durante la noche. Pd/C fue filtrado. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna usando 5-10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz,

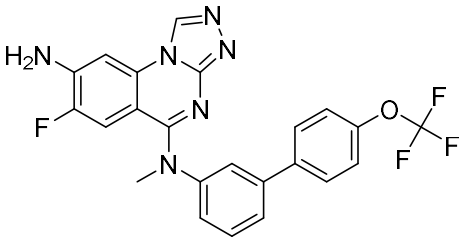
Metanol-d_4) δ 9.09 (s,1H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.46 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 13.1, 1.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); LCMS(m/z) 441.4.

Ejemplo 463. 7-fluoro-N5-metil-N5-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



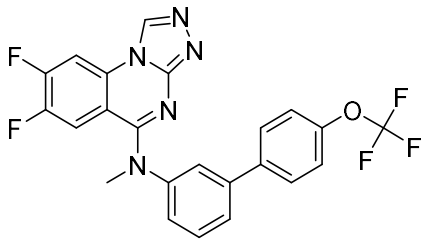
[1800] Ejemplo 463 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 462 starting from Ejemplo 461. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.14 (s, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.62 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS(m/z) 453.3.

Ejemplo 464. 7-fluoro-N5-metil-N5-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5,8-diamina



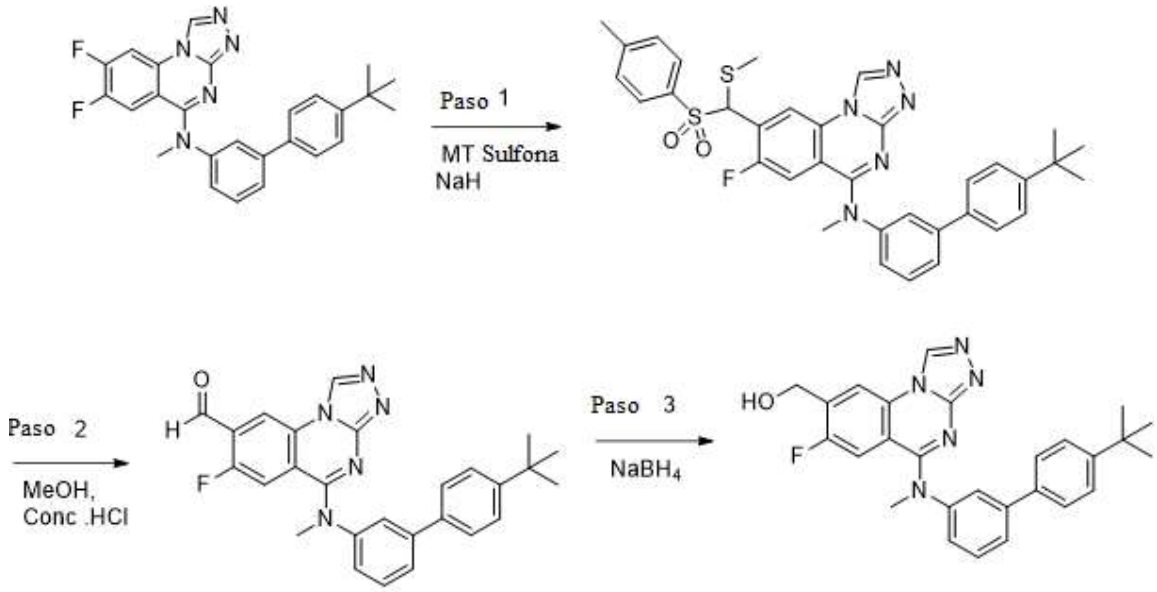
[1801] Ejemplo 464 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 462 empezando desde el Ejemplo 465. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.78 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.55 (s, 3H); LCMS(m/z) 469.3.

Ejemplo 465. 7,8-difluoro-N-metil-N-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1802] Ejemplo 465 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 460. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.99 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 11.7, 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 472.3.

Ejemplo 466. (5-((4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)(metil)amino)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il) metanol

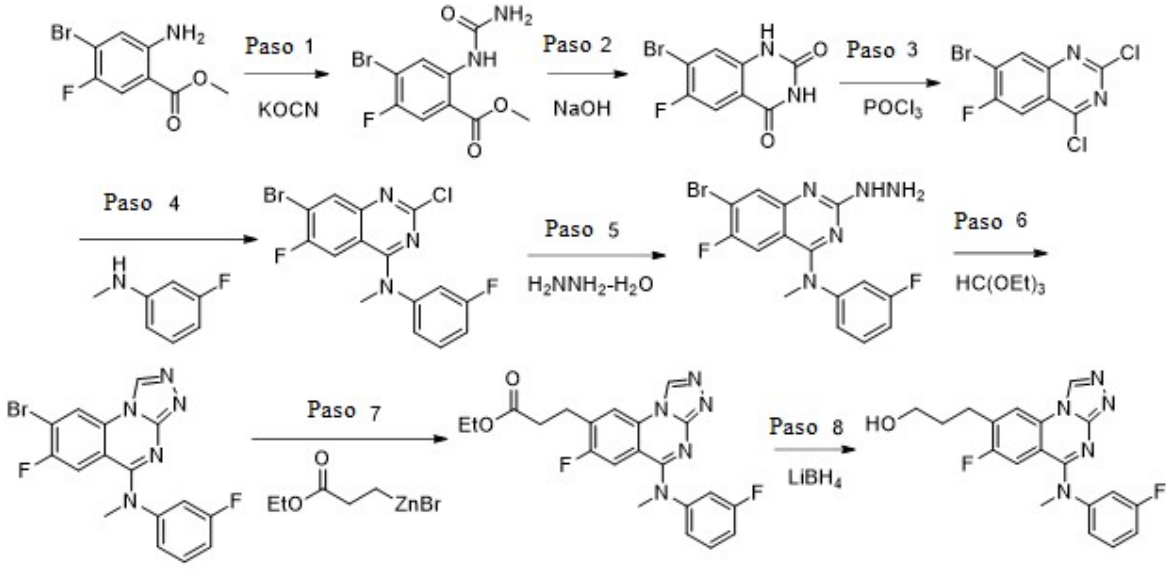


[1803] Paso 1: Síntesis de N-(4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-7-fluoro-N-metil-8-((metiltio)(tosil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: N-[3-(4-tert-butilfenilo)fenilo]-7,8-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 460, 167 mg, 0.38 mmol) y 1-metil-4-metilosulfanilmetilsulfonilo)benceno (163 mg, 0.75 mmol) fueron disueltos en DMF (6 mL). Hidruro de sodio (60%, 45 mg, 1.13 mmol) se añadió. La mezcla fue agitada a RT durante 4 h hasta que se completó. La mezcla fue vertido en hielo solución fría saturada de NH_4Cl y diluida con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc al 80-100% en hexanos para dar el producto deseado: $[M+H]^+$= 640.1.

[1804] Paso 2: Síntesis de 5-((4'-(terc-butilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)(metil)amino)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbaldehído: El producto del Paso 1 arriba se disolvió en MeOH (4 mL) en un de tubo de reacción 20 ml, se añadió HCl concentrado (12 N)(1 mL). El tubo de reacción se selló y se calentó a 90 ºC durante 18 h. THF (5 mL) se añadió y la mezcla fue concentrada. La adición de THF y la evaporación se repitió cuatro veces para proporcionar el aldehído deseado: $[M+H]^+$= 454.4.

[1805] Paso 3: Síntesis de N-[3-(4-tert-butilfenilo)fenilo]-7,8-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El producto de Paso 2 obtenido anteriormente se disolvió en THF(6 mL) y agua (0.2 mL). Se añadieron 5 eq de $NaBH_4$ y la mezcla de reacción fue agitada a ta durante 4 h. Se añadieron 5 mL de solución acuosa saturada $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 mL), y DCM/EtOH (5/1, 30 mLx2). Las capas orgánicas se combinaronsecaron y concentraron. el residuo se purificó mediante RP-HPLC para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); LCMS(m/z) 456.4.

<u>Ejemplo 467. 3-[7-fluoro-5-(3-fluoro-N-metil-anilino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il]propan-1-ol</u>



[1806] Paso 1: Síntesis de 4-bromo-5-fluoro-2-ureido-benzoato de metilo: 2-amino-4-bromo-5-fluoro-benzoato de metilo (20.0 g, 79.0 mmol) se disolvió en ácido acético (200 mL) y tratado lentamente con una solución de cianato de potasio (13.4 g, 158 mmol) en agua (40 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 20 h y luego a 60 ºC por 2 h, 250 mL de agua se

añadieron en la mezcla de reacción. El material resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. Se usó directamente en el siguiente paso. $[M+H]^+$= 290.77.

[1807] Paso 2: Síntesis de 7-Bromo-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona: A una suspensión de el producto del Paso 1 obtenido anteriormente en metanol (300 mL) se añadió 95 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La suspensión fue agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 16 h. 49 mL de solución acuosa de HCl 2N se añadió lentamente con agitación vigorosa para ajustar el pH a ~ 3. El material se recogió por filtración seguido de lavado con agua (50 mL). El filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico. El precipitado se recogió mediante filtración. Los dos lotes se combinaron y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 7.77 (*d*, *J* = 34.5, 1H), 7.44 (*d*, *J* = 5.6 Hz, 1H).

[1808] Paso 3: Síntesis de 7-Bromo-2,4-dicloro-6-fluoro-quinazolina: 7-Bromo-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (6.4 g, 24.7 mmol) se añadió en tolueno (100 mL) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 1 litro. La mezcla fue tratado con $POCl_3$ (5.3 mL, 56.8 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min y luego agitada a 55 ºC. Tripropilamina (9.9 mL, 51.9 mmol) se añadió. Después de agitar a 55 ºC por 10 min, la mezcla de reacción se calentó a 105 ºC por 5 horas. Al enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió lentamente en 200 mL de agua (con 2 mL de HCl acuoso 1N) mientras se agitaba seguido de dilución con tolueno (200 ml). Después de agitar por 30 min, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica (con capa de trapo) se filtró y la torta del filtro se lavó con tolueno (50 mL) y agua (40 mL). Se separaron las dos capas del filtrado, la capa orgánica se lavó con agua (200mLx2) y salmuera (200 mL) until pH>3. Fue secada sobre $MgSO_4$ y concentrada a sequedad para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

[1809] Paso 4: Síntesis de 7-bromo-2-cloro-6-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-quinazolina-4-amina: A una solución de 3-fluoro-N-metilanilina (1.76 mL, 15.6 mmol) y 7-bromo-2,4-dicloro-6-fluoro-quinazolina (4.2 g, 14.2 mmol) en DMF (78 mL) a 0 ºC se añadió NaH (60% purity) (738 mg, 18.5 mmol). La mezcla de reacción fue calentada aRT y agitada durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl enfriada con hielo (40 mL), se diluyó con AcOEt (200 mL) y se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (50 ml), secada sobre Na_2SO4 y se concentró al vacío.El residuo resultante se recargó con EtOAc (30 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración, el cual era el producto deseado. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna usando

0-40% EtOAc en hexanos para proporcionar el producto deseado. Los dos lotes de producto se combinaron: $[M+H]^+$= 384.3.

[1810] Paso 5: Síntesis de 7-bromo-N-(3-fluorofenilo)-6-fluoro-2-hidrazino-N-metil-quinazolina-4-amina: El producto (3.8 g, 5.0 mmol) de Paso 4 se incorporó en EtOH (44 mL) y THF (11 mL). Hidrazina monohidrato (7.5 ml) se añadió lentamente en varias porciones y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche hasta que la reacción se completó. El precipitado resultante se recogió por filtración, el cual era el producto deseado basado en LC / MS. El filtrado se diluyó con EtOAc, lavado sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío.El crudo se combinó con el lote de precipitado y utilizado en el siguiente paso sin purificación. $[M+H]^+$= 380.2.

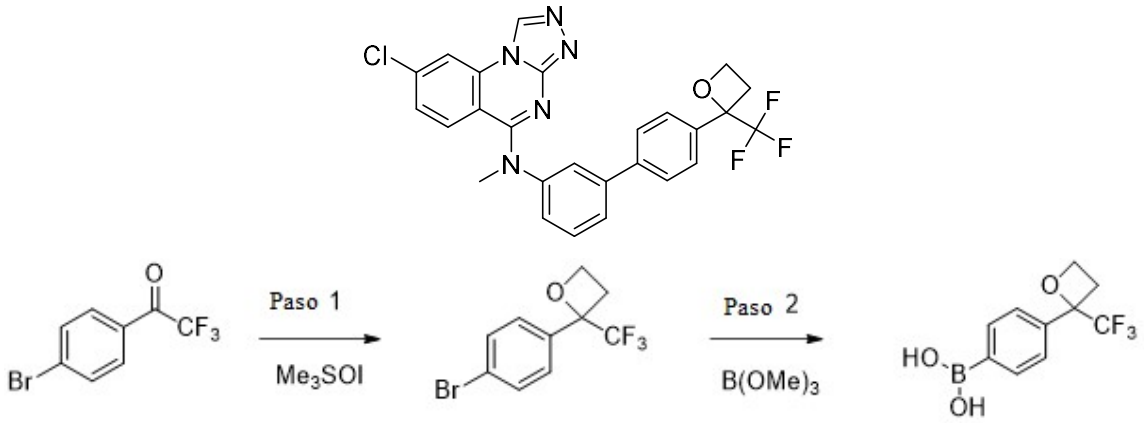
[1811] Paso 6: Síntesis de 8-bromo-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Al producto resultante de Paso 5 obtenido de arriba se añadió ortoformiato de trietilo (33 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y EtOAc (100 mL) se añadió al residuo resultante. La solucion fue lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4, y se concentró al vacío.El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando 5-10% MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado. $[M+H]^+$= 390.2.

[1812] Step 7: Síntesis de 3-[7-fluoro-5-(3-fluoro-N-metil-anilino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il]propanoato de etilo: 8-bromo-7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (90 mg, 0.23 mmol), $Pd(dba)_2$ (13 mg, 0.023 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenilo-1'-(di-tert-butilfosfino)ferroceno (16 mg, 0.023 mmol) fueron agregados en un matraz de 100 mL. La mezcla fue desgasificada y rellenada con nitrógeno varias veces y luego se añadió THF (4 mL) seguido de la adición de agente bromo-(3-etoxi-3-oxo-propil)zinc (0.5 M en THF, 0.92 mL). La mezcla fue agitada a RT por 15 min y la reacción se completó. Se agregaron 10 mL de solución acuosa saturada de NH_4Cl para apagar la reacción. 60 mL de EtOAc y 20 mL de agua se añadieron. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y el crudo se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc para proporcionar el éster deseado: $[M+H]^+$= 412.3.

[1813] Paso 8: Al éster obtenido anteriormente (36 mg, 0.088 mmol) en THF(4 mL) fueron agregados $LiBH_4$ (4 mg, 0.18 mmol) y 0.2 mL de MeOH. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 18 h hasta completar. Se agregaron 10 mL de solución acuosa saturada de NH_4Cl para apagar la reacción. La mezcla fue diluida con 60 mL de EtOAc y lavada con agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se concentró y el crudo se purificó por RP-

HPLC para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.40 – 8.28 (m, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 2H); LCMS(m/z) 370.3.

Ejemplo 468. 8-cloro-N-metil-N-[3-[4-[2-(trifluorometil)oxetan-2-il]fenilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



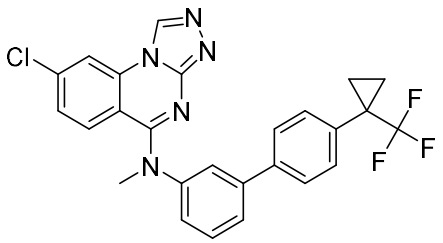
[1814] Paso 1: Síntesis de 2-(4-bromofenilo)-2-(trifluorometil)oxetano: A un matraz de fondo redondo que contenga terc-butóxido de potasio (3.30 g, 29.3 mmol) en DMSO (40 mL) se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (6.45 g, 29.3 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 20 min. Una solucion de el 4-bromo-trifluoroacetofenona (2.6 g, 9.76 mmol) en DMSO (10 mL) se añadió gota a gota a la reacción, y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se repartió entre éter dietílico y salmuera. La capa orgánica se separó, lavado una vez más con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc al 0-50% en hexano para proporcionar el correspondiente trifluorometilo oxetano: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.89 (m, 1H).

[1815] Paso 2: Síntesis de ácido (4-(2-(trifluorometil)oxetan-2-il)fenilo) borónico: Al trifluorometilo oxetano de Paso 1 arriba (1.5 g, 5.07 mmol) en THF(15 mL) a -78 °C se añadió 1.6M butillitio en hexano (3.5 mL, 5.58 mmol). Después de agitar una hora, trimetilborato (0.87 mL, 7.6 mmol) se añadió. Después de calentar a temperatura ambiente, el THF se eliminó al vacío. El residuo se recogió en agua y se extrajo con éter para eliminar las impurezas apolares. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a sequedad. El

crudo se purificó adicionalmente por columna usando EtOAc al 20-80% en hexano para proporcionar el ácido fenilborónico deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.89 (m, , 1H), 4.74 – 4.56 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.99 (dt, J = 19.5, 10.0 Hz, 1H).

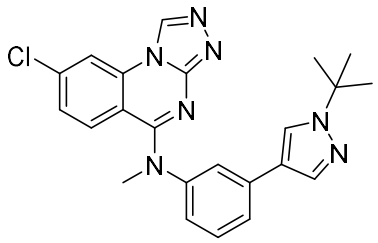
[1816] ácido N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 80 mg, 0.20 mmol), [4-[2-(trifluorometil)oxetan-2-il]fenilo] borónico (76 mg, 0.31 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.02 mmol) fueron agregados a dioxano (3 mL) y 2M solución acuosa de carbonato de sodio (0.2 mL) se añadió. La mezcla se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces. La mezcla se calentó a 80 °C por 90 min. Después de enfriar a RT, agua y EtOAc se añadieron. Las dos capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando 80-100% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 4H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H); LCMS(m/z) 510.3.

Ejemplo 469. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(1-(trifluorometil)ciclopropilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1817] Ejemplo 469 fue sintetizado utilizando el método descrito para Ejemplo 468 con el correspondiente ácido borónico o éster. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 8.55 – 8.43 (m, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (m,1H), 7.33 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.12 – 1.10 (m, 1H); LCMS(m/z) 494.3.

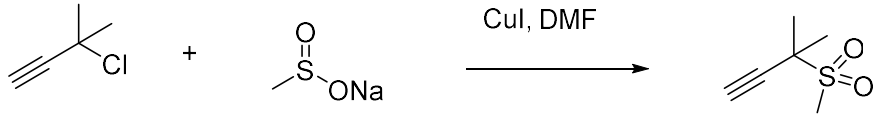
Ejemplo 470. N-(3-(1-(terc-butilo)-1H-pirazol-4-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



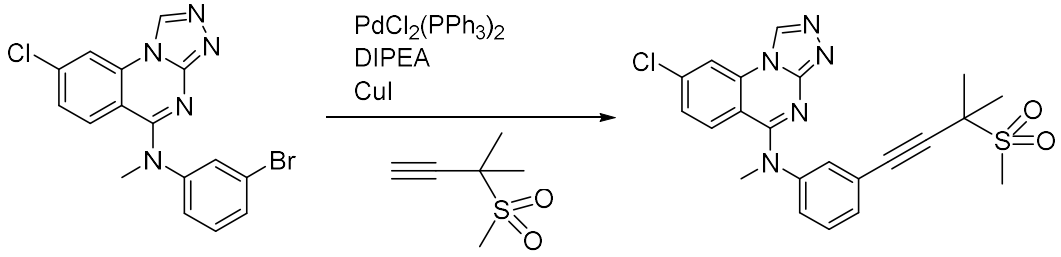
[1818] Ejemplo 470 fue sintetizado utilizando el método descrito para Ejemplo 468 con el correspondiente ácido borónico o éster. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.61 (s, 9H); LCMS(m/z) 432.3.

Ejemplo 471. 8-cloro-N-metil-N-[3-(3-metil-3-metilsulfonilo -but-1-ynyl)fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

[1819] Síntesis de 3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-ino



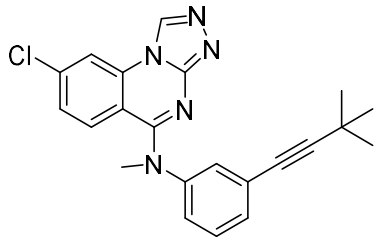
[1820] A una suspensión agitada de metanosulfinato de sodio (8.96 g, 83.4 mmol), yoduro de cobre (I) (1.39 g, 7.3 mmol) en DMF (25 mL) se añadió 3-cloro-3-metilbut-1-ino (8.2 mL, 73.1 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se calentó a 40 ºC durante 20 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (300 ml), lavada con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando 10-60% EtOAc en hexano para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.06 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 1.69 (s, 6H).



[1821] Una mezcla de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 30 mg, 0.077 mmol), 3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-ino (23 mg, 0.154 mmol), DIPEA (27 uL, 0.154 mmol), CuI (3 mg, 0.015 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5.4 mg, 8 umol) en DMF (2 mL) se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces y luego se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, lavada con agua y salmuera, se secó y se concentró.El crudo se purificó mediante cromatografía en columna

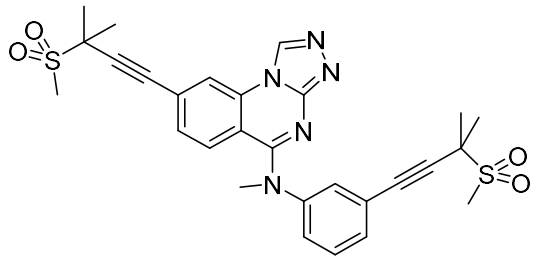
usando 20-100 % de (EtOAc/EtOH 3/1) en hexanos para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.71 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.1.

Ejemplo 472. 8-cloro-N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



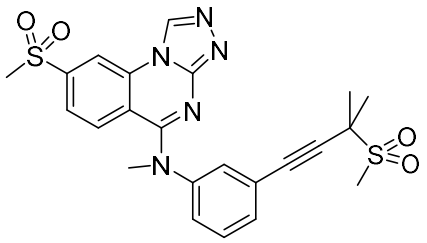
[1822] Ejemplo 472 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 471 con Ejemplo 308 y el alquino correspondiente. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 5.7, 2.1 Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS(m/z) 390.3.

Ejemplo 473. N-metil-8-(3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-in-1-il)-N-(3-(3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



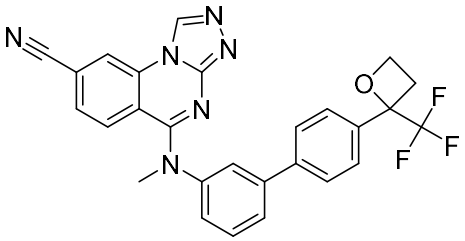
[1823] Ejemplo 473 fue aislado como un producto adicional de la reacción de Sonogashira descrita en Ejemplo 471. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.69 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m,1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 1.80 (s, 6H), 1.67 (s, 6H); LCMS(m/z) 564.1.

Ejemplo 474. N-metil-N-(3-(3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-in-1-il)fenilo)-8-(metilsulfonilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



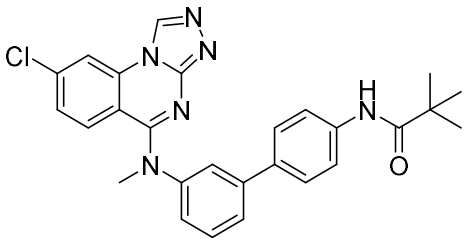
[1824] Ejemplo 474 fue aislado como un producto adicional de la reacción de Sonogashira descrita en Ejemplo 471. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.84 (s, 1H), 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 4H), 7.48 (dt, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.71 (s, 6H); LCMS(m/z) 498.1.

Ejemplo 475. 5-(metil(4'-(2-(trifluorometil)oxetan-2-il)-[1,1'-bifenilo]-3-il)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo



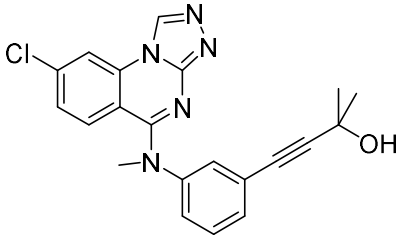
[1825] 8-Cloro-N-metil-N-[3-[4-[2-(trifluorometil)oxetan-2-il]fenilo]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 468, 18 mg, 0.035mmol), $K_4Fe(CN)_6.3H_2O$ (4 mg, 9 umol), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4 umol), XPhos (3 mg, 7 umol), K_2CO_3 (1 mg, 9 umol) fueron agregados en THF/ agua (1 mL/1 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno varias veces. Se calentó a 120 °C por 10 h. Después de enfriar a RT, agua y EtOAc se añadieron. Las dos capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando 50-100% EtOH/ EtOAc (1/3) en hexanos para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 4H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.61 (dt, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H); LCMS(m/z) 510.3.

Ejemplo 476. N-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)pivalamida



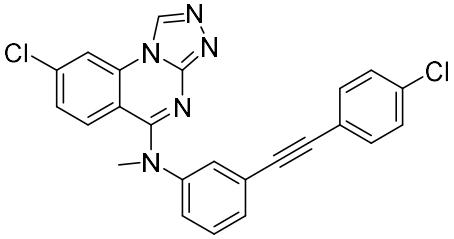
[1826] Ejemplo 476 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 468 usando el Ejemplo308 y el correspondiente ácido borónico o éster. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (m,1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); LCMS(m/z) 485.4.

Ejemplo 477. 4-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



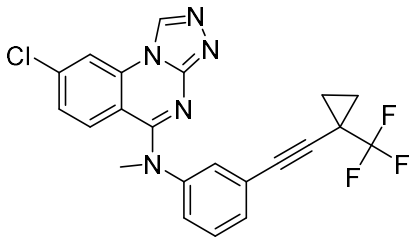
[1827] Ejemplo 477 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 471 con el Ejemplo 308 y el alquino correspondiente. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.61 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.1, 1.2 Hz,1H), 3.78 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LCMS(m/z) 392.2.

Ejemplo 478. 8-cloro-N-(3-((4-clorofenilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



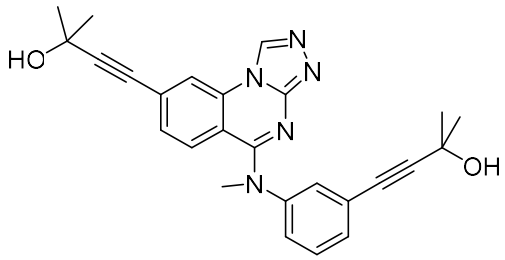
[1828] Ejemplo 478 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 471 con el Ejemplo 308 y el alquino correspondiente. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 479. 8-cloro-N-metil-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



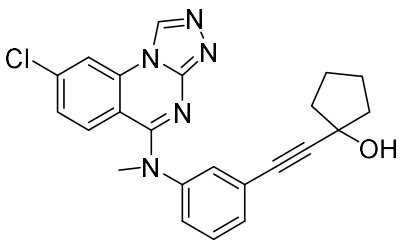
[1829] Ejemplo 479 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 471 con el Ejemplo 308 y el alquino correspondiente. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.43 – 1.35 (m, 2H), 1.28 (d, J = 3.2 Hz, 2H); LCMS(m/z) 442.3.

Ejemplo 480. 4-(3-((8-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



[1830] Ejemplo 480 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 471 con el Ejemplo 308 y el alquino correspondiente. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz,1H), 3.79 (s, 3H), 1.59 (s, 6H), 1.54 (s, 6H); LCMS(m/z) 440.3.

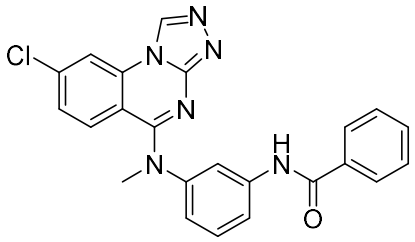
Ejemplo 481. 1-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)ciclopentan-1-ol



[1831] Ejemplo 481 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 471 con el Ejemplo 308 y el alquino correspondiente. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.38

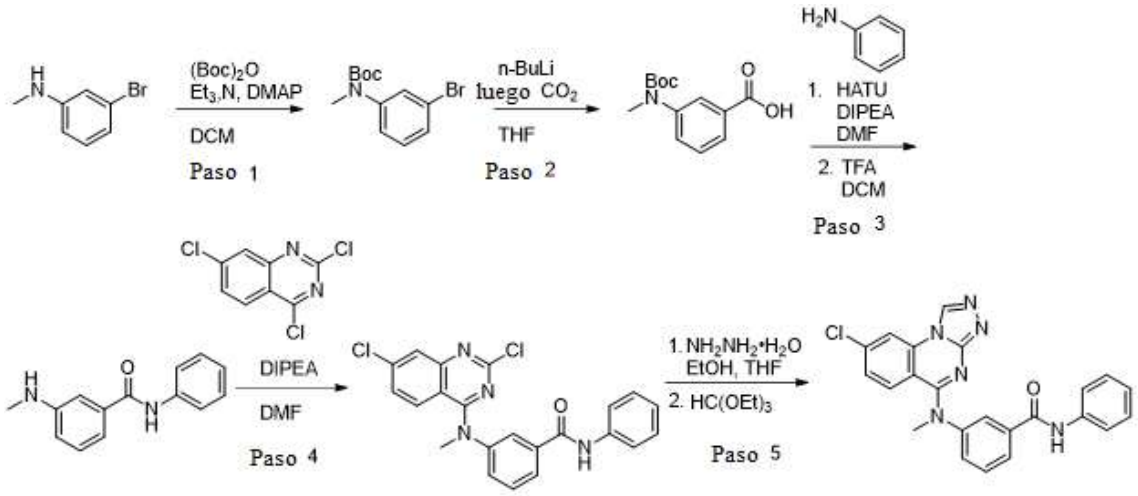
(m, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.89 – 1.72 (m, 5H), 1.65 (s, 2H), 1.21 (m, 1H); LCMS(m/z) 418.2.

Ejemplo 482. N-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)benzamida



[1832] Ejemplo 482 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que fue a partir de (3-aminofenilo)(metil)carbamato de terc-butilo y ácido benzoico en vez de anilina y ácido 3-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino) benzoico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 429.1.

Ejemplo 483. 3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-N-fenilbenzamida



[1833] Paso 1: N-(3-bromofenilo)-N-metil-carbamato de terc-butilo: A una solución de 3-bromo-N-metil-anilina (4.00 g, 21.5 mmol) y Descarbonato de di-terc-butilo (5.16 g, 23.6 mmol) en DCM se añadió trietilamina (12 mL, 86.0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5.25 g, 4.3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h, luego se vierte en agua y se extrae dos veces con acetato de etilo (ca. 150 mL cada uno). Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con 0.5 N HCl, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro ,

y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-10% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó N-(3-bromofenilo)-N-metil-carbamato de terc-butilo.

[1834] Paso 2: ácido 3-[tert-butoxicarbonil(metil)amino] benzoico: Una solucion de N-(3-bromofenilo)-N-metil-carbamato de terc-butilo (1.25 g, 4.37 mmol) en THF(50 mL) fue rociada con nitrógeno por 15 min y enfriada a -78 ° C¬ seguido de la adición de *n*-BuLi (3.49 mL, 2.50 M, 8.74 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 1 h, momento en el que se burbujeó dióxido de carbono a través la mezcla de reacción y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Una vez la mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente se detuvo la adición de dióxido de carbono y se vertió la solución en agua. La mezcla acuosa resultante se basificó con la adición de NaOH 1 N y se lavó con diclorometano. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N a un pH de 3 y se extrajo dos veces con acetato de etilo (ca. 75 mL each). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, dried con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 10-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó ácido 3-[tert-butoxicarbonil(metil)amino] benzoico.

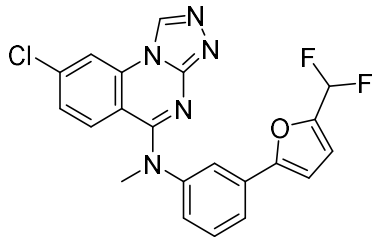
[1835] Paso 3: 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida: A una solución de ácido 3-[tert-butoxicarbonil(metil)amino] benzoico(62.8 mg, 0.250 mmol) y anilina (34.2 µL, 0.375 mmol) en DMF (1 mL) se añadió HATU (190 mg, 0.500 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (131 µL, 0.750 mmol). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3.5 h luego se viertió en agua y extrajó con etilo acetato, se lavó con HCl 1 N, después se lavó dos veces con agua, a continuación salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se recogió en diclorometano (4 mL) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0.5 mL). La solución resultante fue agitada por 16 h, luego se viertió en agua, extraído con acetato de etilo, lavado con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida.

[1836] Paso 4: N-[3-[(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]benzamida: A una solución de N-[3-(metilamino)fenilo]benzamida (15 mg, 66.3 µmol) y 2,4,7-tricloroquinazolina (23.2 mg, 99.4 µmol) en DMF (0.5 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (29 µL, 0.166 mmol). La solución resultante fue calentada a 40 °C por 1 h, luego se viertió en agua, se extrajó con etilo acetato, se lavó dos veces con agua, salmuera y luego, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida

(elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó N-[3-[(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]benzamida.

[1837] Paso 5: N-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]benzamida: A una solución de N-[3-[(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]benzamida (17.6 mg, 39.5 μmol) en etanol (2.2 mL) y THF (1.2 mL) se añadió hidrato de hidrazina (19.2 μL, 0.395 mmol). La solución resultante fue agitada a 40 °C por 16 h, luego se concentró a presión reducida. Luego, el material crudo se recogió en ortoformiato de trietilo (0.66 mL) y heated to 100 °C por 1 h, luego enfriado a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H); LCMS(m/z) 429.1.

Ejemplo 484. 8-cloro-N-(3-(5-(difluorometil)furan-2-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



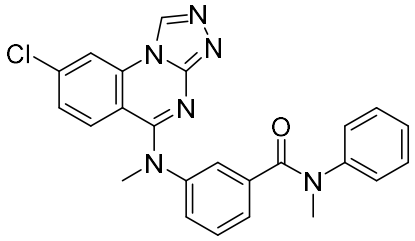
[1838] N-[3-(5-formyl-2-furyl)fenilo]-N-metil-carbamato de terc-butilo: A una solución de N-(3-bromofenilo)-N-metil-carbamato de terc-butilo (560 mg, 1.96 mmol) y ácido (5-formyl-2-furyl) borónico (411 mg, 2.94 mmol) en 1,4-dioxano (19 mL) se añadió carbonato de sodio acuoso (9.8 mL, 2 N, 19.6 mmol) y XPhos Pd G3 (73.6 mg, 97.8 μmol). La mezcla se calentó a 100 °C por 1.5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite®, se diluiyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó N-[3-(5-formyl-2-furyl)fenilo]-N-metil-carbamato de terc-butilo.

[1839] 3-[5-(difluorometil)-2-furyl]-N-metil-anilina: A una solución de N-[3-(5-formil-2-furyl)fenilo]-N-metil-carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.498 mmol) en DCM (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0.5 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 h, luego se vierte en bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajó con acetato de

etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se recogió en DCM (4 mL) seguido de la adición de trifluoruro de dietiloaminosulfuro (0.257 mL, 1.95 mmol) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h, luego se vierte en bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 3-[5-(difluorometil)-2-furil]-N-metil-anilina.

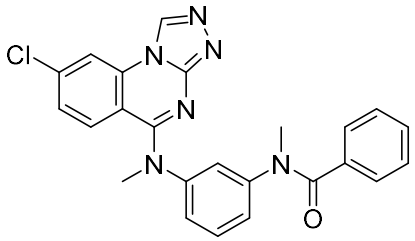
[1840] Ejemplo 484 fue preparado por el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó 3-[5-(difluorometil)-2-furil]-N-metil-anilina en vez de 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.29 – 6.98 (m, 4H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 426.1.

Ejemplo 485. 3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-N-metil-N-fenilbenzamida



[1841] Ejemplo 485 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó N-metilanilina en vez de anilina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 6H), 7.22 – 7.13 (m, 4H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); LCMS(m/z) 443.1.

Ejemplo 486. N-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-N-metilobenzamida

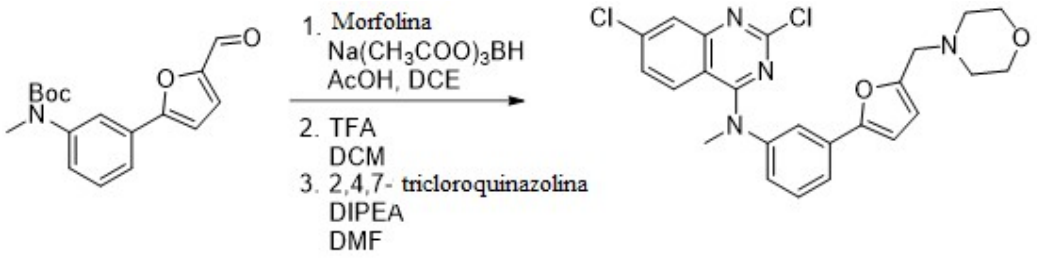


[1842] N-metil-N-[3-(metilamino)fenilo]benzamida: A una solución de ácido benzoico(100 mg, 0.819 mmol) y N,N'-dimetilobenceno-1,3-diamina (0.210 mL, 1.64 mmol) en DMF (2 mL) se

añadió HATU (544 mg, 1.43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.374 mL, 2.15 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h, luego se vertió en agua y se extrajó con acetato de etilo, lavado con 1 N HCl, luego se lavó dos veces con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó N-metil-N-[3-(metilamino)fenilo]benzamida.

[1843] Ejemplo 486 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó N-metil-N-[3-(metilamino)fenilo]benzamida en vez de 3-(metilamino)-N-fenilbenzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 9H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); LCMS(m/z) 443.1.

Ejemplo 487. 8-cloro-N-metil-N-(3-(5-(morfolinometil)furan-2-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

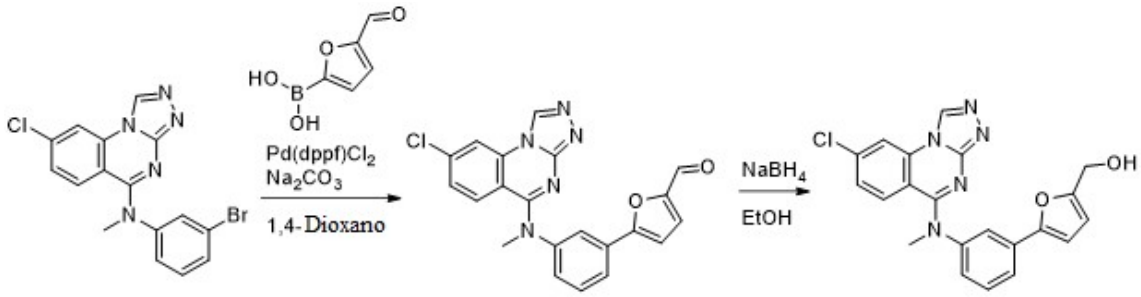


[1844] 2,7-dicloro-N-metil-N-[3-[5-(morfolinometil)-2-furil]fenilo]quinazolina-4-amina: A una solución de terc-butilo N-[3-(5-formil-2-furil)fenilo]-N-metil-carbamato (40 mg, 0.133 mmol), morfolina (23 µL, 0.265 mmol) y ácido acético (38 µL) en 1,2-dicloroetano (1.5 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (56.3 mg, 0.265 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h, luego se vertió en agua, se extrajó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , luego se concentró a presión reducida. El material bruto resultante se recogió en DCM (4 ml) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (0.5 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, luego se vertió en agua, se extrajó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. El material crudo resultante se combinó con 2,4,7-tricloroquinazolina (46.6 mg, 0.200 mmol) en DMF (1.5 mL) seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (58 µL, 0.333 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 40 °C por 2 h, luego se vertió en agua, se extrajó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La

purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 2,7-dicloro-N-metil-N-[3-[5-(morfolinometil)-2-furil]fenilo]quinazolina-4-amina.

[1845] Ejemplo 487 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó 2,7-dicloro-N-metil-N-[3-[5-(morfolinometil)-2-furil]fenilo]quinazolina-4-amina en vez de N-[3-[(2,7-dicloroquinazolina-4-il)-metil-amino]fenilo]benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.37 – 3.03 (m, 4H); LCMS(m/z) 475.1.

Ejemplo 488. [5-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2-furil]metanol

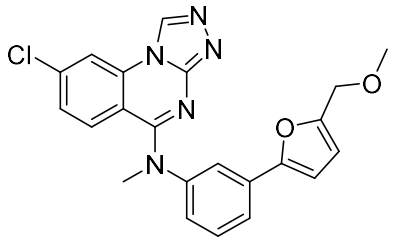


[1846] 5-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]furan-2-carbaldehído: A una solución de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 100 mg, 0.257 mmol) y ácido (5-formil-2-furil) borónico (39.6 mg, 0.283 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (21.3 mg, 25.7 µmol) y carbonato de sodio acuoso (0.643 mL, 2 M, 1.29 mmol). La solución resultante se calentó a 100 °C por 1 h, luego se filtró a través de Celite®, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 5-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]furan-2-carbaldehído.

[1847] [5-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2-furil]metanol: A una solución de 5-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]furan-2-carbaldehído (45 mg, 0.111 mmol) en etanol (5 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio(5 mg, 0.134 mmol). Después de 20 min a esta temperatura la mezcla de

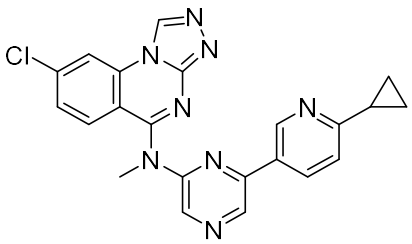
reacción se apagó con agua y se concentró a presión reducida. El material bruto resultante se recogió en acetato de etilo., se lavó con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversaproporcionó el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.64 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1.

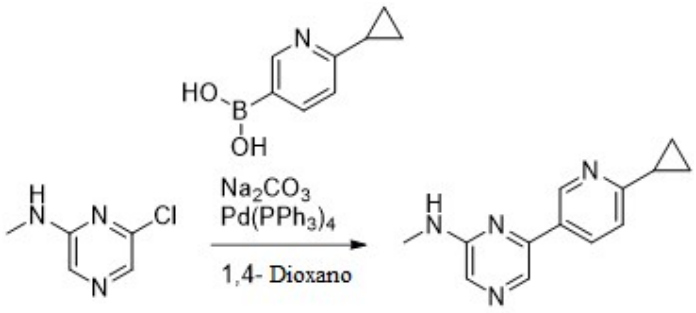
Ejemplo 489. 8-cloro-N-[3-[5-(metoximetil)-2-furil]fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1848] 8-cloro-N-[3-[5-(metoximetil)-2-furil]fenilo]-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: A una solución de [5-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2-furil]metanol (25 mg, 61.6 µmol) y yodometano (37.5 µL, 0.616 mmol) en DMSO (2 mL) a 0 °C se añadió NaH (3.4 mg, 60 wt% en aceite mineral, 92.4 µmol). La mezcla de reacción luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura por 3 h. La mezcla de reacción gue luego apagada con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa dió el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); LCMS(m/z) 420.1.

Ejemplo 490. 8-cloro-N-(6-(6-ciclopropilpiridina-3-il)pirazina-2-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

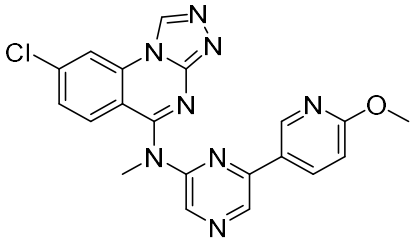




[1849] 6-(6-ciclopropilo-3-piridilo)-N-metil-pirazina-2-amina: A una solución de 6-cloro-N-metil-pirazina-2-amina (57.3 mg, 0.399 mmol) y ácido (6-ciclopropilo-3-piridilo) borónico (50 mg, 0.307 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (35.5 mg, 30.7 μmol) y carbonato de sodio acuoso (0.46 mL, 2 N, 0.920 mmol). La solución resultante fue calentada a 90 °C por 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 6-(6-ciclopropilo-3-piridilo)-N-metil-pirazina-2-amina.

[1850] Ejemplo 490 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó 6-(6-ciclopropilo-3-piridilo)-N-metil-pirazina-2-amina en vez de 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.96 – 8.89 (m, 2H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.06 – 0.95 (m, 4H); LCMS(m/z) 429.1.

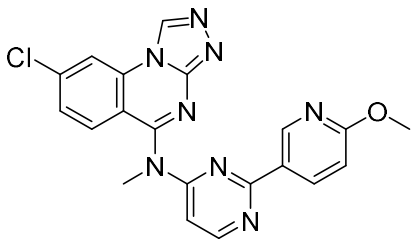
Ejemplo 491. 8-cloro-N-(6-(6-metoxipiridin-3-il)pirazina-2-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1851] 6-(6- Metoxipiridin-3-il)-N-metilopirazina-2-amina se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito para Ejemplo 490, excepto que se usó 6-cloro-N-metilopirazina-2-amina y ácido (6-metoxipiridin-3-il) borónico. Ejemplo 491 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó 6-(6-metoxipiridin-3-il)-N-metilopirazina-2-amina en vez de 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (dd, J =

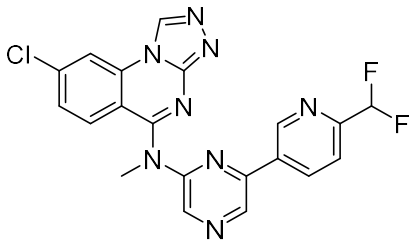
8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); LCMS(m/z) 419.1.

Ejemplo 492. 8-cloro-N-(2-(6-metoxipiridin-3-il)pirimidina-4-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1852] 2-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-metilopirimidina-4-amina se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito para Ejemplo 490, excepto que se usó 2-cloro-N-metilopirimidina-4-amina y ácido (6-metoxipiridin-3-il) borónico. Ejemplo 492 fue preparado de acuerdo con el método descrito para Ejemplo 483, excepto que se usó 2-(6-metoxipiridin-3-il)-N-metilopirimidina-4-amina en vez de 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 419.1.

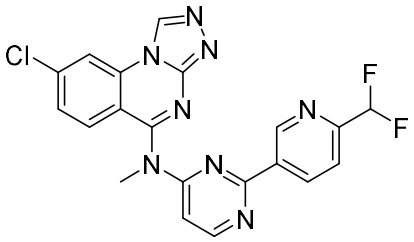
Ejemplo 493. 8-cloro-N-(6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)pirazina-2-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1853] 6-(6-(Difluorometil)piridin-3-il)-N-metilopirazina-2-amina fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 490, excepto que se usó 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina en vez de ácido (6-ciclopropilo-3-piridilo) borónico. Ejemplo 493 se preparó de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 483, excepto que se usó 6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-N-metilopirazina-2-amina en vez de 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz,

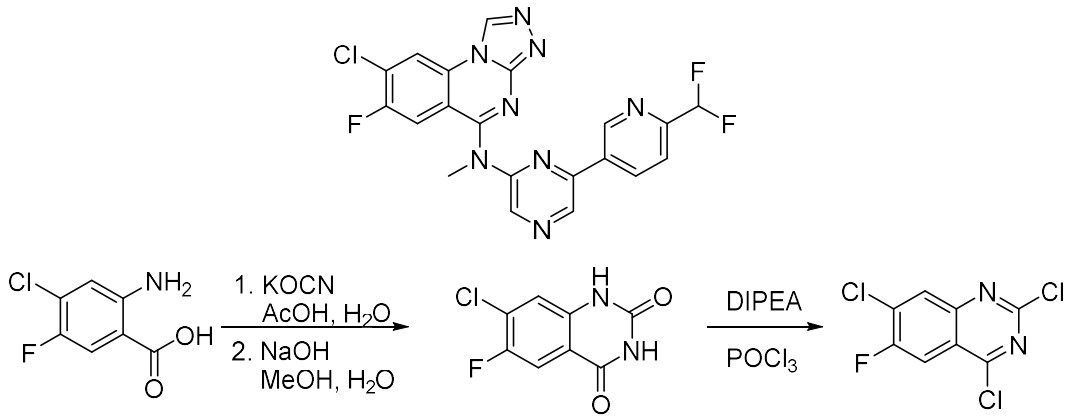
1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 439.1.

Ejemplo 494. 8-cloro-N-(2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)pirimidina-4-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1854] 2-(6-(Difluorometil)piridin-3-il)-N-metilopirimidina-4-amina fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 490, excepto que se usó 2-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina y 2-cloro-N-metilopirimidina-4-amina en vez de ácido (6-ciclopropilo-3-piridilo) borónico y 6-cloro-N-metil-pirazina-2-amina. Ejemplo 494 se preparó de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 483, excepto que se usó 2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-N-metilopirimidina-4-amina en vez de 3-(metilamino)-N-fenil-benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 – 8.55 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 – 6.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 439.1.

Ejemplo 495. 8-cloro-N-(6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)pirazina-2-il)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



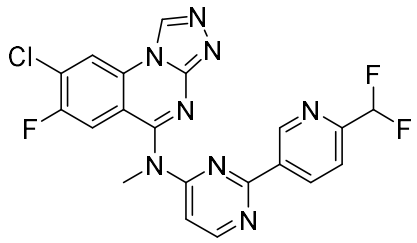
[1855] 7-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona: Una solucion de cianato de potasio(8.74 g, 103 mmol) en agua (40 mL) se añadió lentamente a una solución de ácido 2-amino-4-cloro-5-fluoro- benzoico(10 g, 51.7 mmol) en ácido acético (200 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h, luego se vertió en agua (500 mL). A continuación, el

precipitado se recogió mediante filtración y se añadió a MeOH (300 mL) seguido de la adición de hidróxido de sodio acuoso (25.8 mL, 4 M, 103 mmol). La mezcla resultante fue después se agitó a temperatura ambiente por 16 h, luego acidificado con HCl 1N a pH 3, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar el 7-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona.

[1856] 2,4,7-tricloro-6-fluoro-quinazolina: 7-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (1 g, 4.66 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (3.25 mL, 35 mmol) seguido de la adición N,N-diisopropiletilamina (1.51 mL, 8.68 mmol). La solución resultante se calentó a 100 °C por 1 h, luego se vierte cuidadosamente en agua (500 mL). El precipitado se recogió por filtración y luego se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. El material crudo resultante fue luego se secó a vacío para proporcionar el 2,4,7-tricloro-6-fluoro-quinazolina.

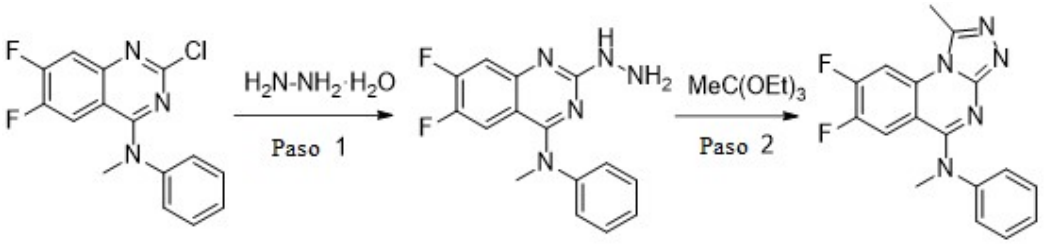
[1857] Ejemplo 495 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 483, excepto que se usó 2,4,7-tricloro-6-fluoro-quinazolina y 6-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-N-metilopirazina-2-amina en vez de 2,4,7-tricloroquinazolina y N-[3-(metilamino)fenilo]benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 457.1.

Ejemplo 496. 8-cloro-N-(2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)pirimidina-4-il)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1858] Ejemplo 496 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 483, excepto que se usó 2,4,7-tricloro-6-fluoro-quinazolina y 2-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-N-metilopirimidina-4-amina en vez de 2,4,7-tricloroquinazolina y N-[3-(metilamino)fenilo]benzamida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.63 – 8.56 (m, 2H), 8.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 6.85 (m, 2H), 3.71 (s, 3H); LCMS(m/z) 457.1.

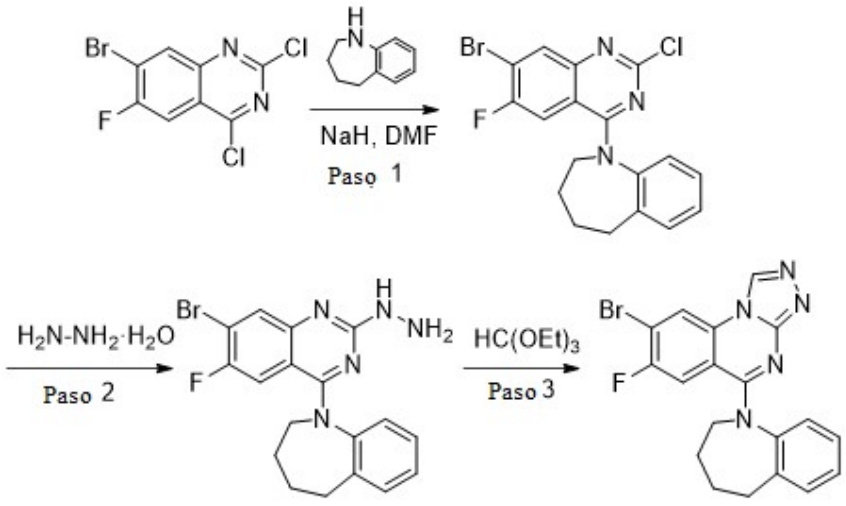
Ejemplo 497. 7,8-difluoro-N,1-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1859] Paso 1: Preparación de 6,7-difluoro-2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina: Una solucion de 2-cloro-6,7-difluoro-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina (174.7 mg, 0.571 mmol) en etanol (4 mL) y THF (1 mL) fue tratado con hidrato de hidrazina (1092 mg, 38.1 eq) a ta durante 20 h. La suspensión resultante se filtró. El filtrado fue recogido para dar 6,7-difluoro-2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{15}H_{13}F_2N_5$: 302.11 (M+1), found: 302.20 (M+1).

[1860] Paso 2: Preparación de 7,8-difluoro-N,1-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de 6,7-difluoro-2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina (30.0 mg, 0.0996 mmol) en ortoformiato de trietilo (80.0 mg, 0.498 mmol, 5 equiv.) fue agitada y heated a 100 °C por 19 h. La suspensión resultante se filtró. El filtrado fue recogido para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (dd, J = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 3H), 7.15 (dd, J = 12.0, 8.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.93 (s, 3H); LCMS(m/z) 326.2.

<u>Ejemplo 498. 1-(7-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina</u>



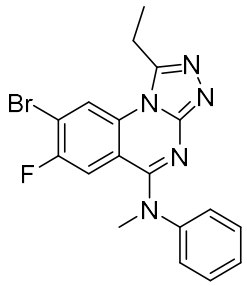
[1861] Paso 1: Preparación de 1-(7-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina: 7-Bromo-2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (500 mg, 1.69 mmol), 2,3,4,5-

tetrahidro-1H-1-benzazepina (249 mg, 1.69 mmol, 1 equiv.) fue tratado con hidruro de sodio (155.4 mg, 4.1 mmol, 2.4 equiv.) en DMF (5 mL) a ta por 3 h. A la mezcla se le añadió agua (30 mL), seguido de extracción con EtOAc(30 mL, x3). La capa orgánica fue se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo, Esto se usó para el paso siguiente sin más purificación. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{19}H_{17}BrFN_5$: 406.00 (M-1+1), 408.00 (M+1+1), found: 406.19 (M-1+1), 408.14 (M+1+1).

[1862] Paso 2: Preparación de 1-(7-bromo-6-fluoro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina: 1-(7-bromo-2-cloro-6-fluoroquinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (506 mg, from step 1) en etanol (15 mL) y THF (4 mL) fue tratado con hidrato de hidrazina (1675 mg, 27 eq.) a 55 °C por 16 h. A la mezcla se le añadió agua (30 mL) y el conjunto se extrajo con EtOAc (30 ml, x 3). La capa orgánica fue se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente orgánico fue eliminado a presión reducida para dar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar 1-(7-bromo-6-fluoro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{18}H_{17}BrFN_5$: 402.07 (M-1+1), 404.06 (M+1+1), found: 402.23 (M-1+1), 404.19 (M+1+1).

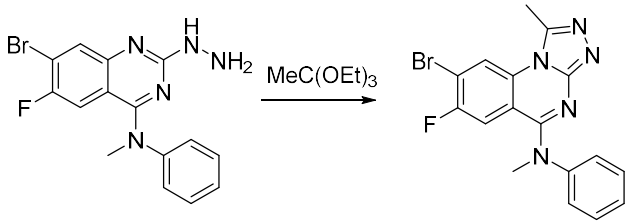
[1863] Paso 3: Preparación de 8-bromo-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de 1-(7-bromo-6-fluoro-2-hidrazineiloquinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (del paso1) en ortoformiato de trietilo (427 mg, 2.88 mmol, 5 eq) se calentó a 100 °C por 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 2.44 – 1.25 (m, 4H); LCMS(m/z) 412.2/414.2.

Ejemplo 499. 8-bromo-1-etilo-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



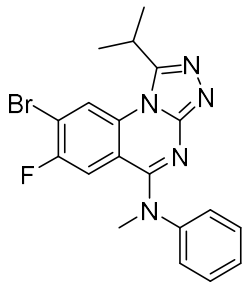
[1864] Ejemplo 499 fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 500, excepto que se usó 1,1,1-trimetoxipropano en vez de 1,1,1-trietoximetano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS(m/z) 400.3/402.2.

Ejemplo 500. 8-bromo-7-fluoro-N,1-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1865] Una solucion de 7-bromo-6-fluoro-2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina (20.0 mg, 0.0552 mmol) en 1,1,1-trietoximetano (74.1 mg, 0.457 mmol, 8.3 equiv.) fue agitada y se calentó a 100 °C por 1 h. La suspensión resultante se filtró. El filtrado fue recogido para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.82 – 7.70 (m, 3H), 7.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); LCMS(m/z) 386.2/388.1.

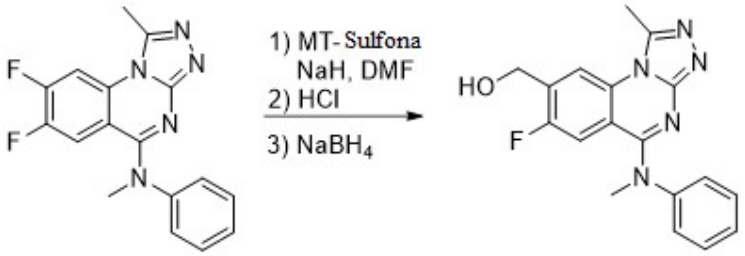
Ejemplo 501. 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1866] Ejemplo 501 fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 500, excepto que se usó 1,1,1-trimetoxi-2-metilpropano en vez de 1,1,1-trietoximetano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29

(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 7.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.82 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H); LCMS(m/z) 414.2/416.2.

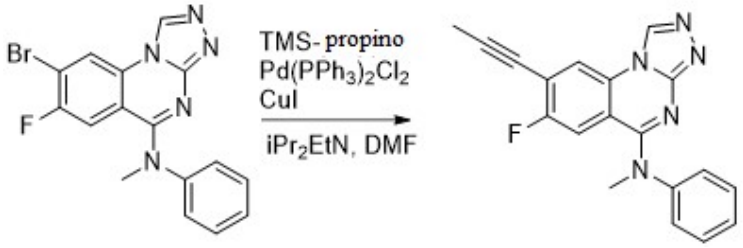
Ejemplo 502. (7-fluoro-1-metil-5-(metil(fenilo)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il) metanol



[1867] Una solucion de 7,8-difluoro-N,1-dimetil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 497, 15.0 mg, 0.0461 mmol) y 1-metil-4-(metilosulfanilmetilsulfonilo)benceno (MT sulfona, 20 mg, 0.092 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 mL) fue tratado con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 10 mg) a ta por 1 h. A la mezcla de reacción se añadió TFA (0.3 mL). La mezcla de reacción inyectado directamente en cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa preparativa (columna Phenomenex Luna C18, 5% a 100% gradiente acetonitrilo en agua con 0.1% TFA) para dar 7-fluoro-N,1-dimetil-8-((metiltio)(tosil)metil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{26}H_{24}FN_5O_2S_2$: 522.14 (M+1), found: 522.02 (M+1).

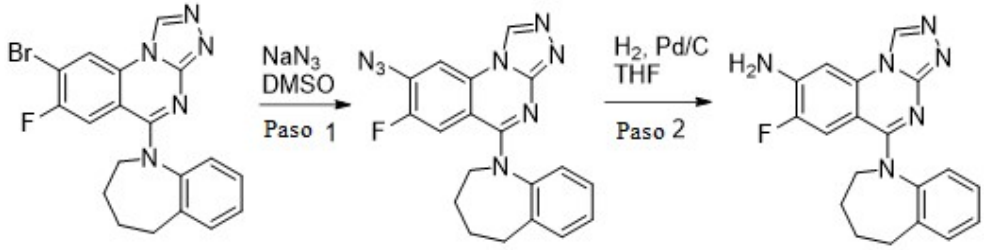
[1868] 7-Fluoro-N,1-dimetil-8-((metiltio)(tosil)metil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina se disolvió en MeOH (3 mL) y 12N HCl (1 mL) fue agitada y se calentó a 80 °C por 16.5 h. A la mezcla se le añadió THF (20 mL) y El disolvente se eliminó a presión reducida. Esto se repitió tres veces para eliminar el MeOH del sistema (el aldehído y su hidrato se observaron mediante LCMS). El residuo se disolvió en THF (2 mL) y agua (1 mL). A la mezcla se le añadió borohidruro de sodio(cantidad excesiva) y la mezcla fue agitada a ta por 10 min. A la mezcla se le añadió agua (30 mL) y el conjunto fue extraído con EtOAc (30 mL, x3). La capa orgánica fue se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. La capa de agua se concentró hasta ~ 2 ml. La capa de agua se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 6.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 338.3.

Ejemplo 503. 7-fluoro-N-metil-N-fenil-8-(prop-1-in-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1869] 8-Bromo-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (20 mg, 0.539 mmol), trimetil(prop-2-ynyl)silano (12.1 mg, 0.108 mmol, 2 equiv.), DIPEA (13.9 mg, 0.108 mmol, 2 equiv.), CuI (2.1 mg, 0.108 mmol, 0.2 equiv.) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (3.8 mg, 0.0539 mmol, 0.1 equiv.) se calentó a 80 °C por 1 h, 100 °C por 1 h y luego 150 °C por 1 h en DMF (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una filtración, la mezcla fue purificada por cromatografía líquida preparativa de fase inversa de alta resolución para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 3H), 7.52 – 7.38 (m, 2H), 6.68 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS(m/z) 332.2.

Ejemplo 504. 7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina

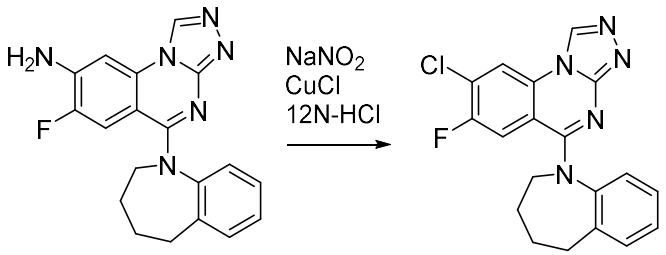


[1870] Paso 1: Preparación de 8-azido-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: 8-Bromo-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (Ejemplo 498, 30.0 mg, 0.728 mmol) fue tratado con azida de sodio (23.8 mg, 0.366 mmol, 5 equiv.) en DMSO (1 mL) a 100 °C por 60 min. A la mezcla se le añadió agua (30 mL), seguido de extracción con EtOAc(30 mL x 3). La capa orgánica fue se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo. Esto se usó para el paso siguiente sin más purificación. 8-azido-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{19}H_{15}FN_8$: 375.14 (M+1), found: 375.02 (M+1).

[1871] Paso 2: Preparación de 7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina: 8-Azido-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (35.5 mg, 0.0948 mmol) fue tratado con

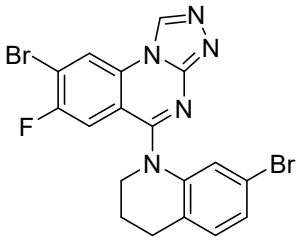
10% paladio carbono (15.2 mg) en THF(2 mL) bajo atmósfera de hidrógeno a ta durante 30 min. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.13 (s, 0H), 2.95 (s, 2H), 1.97 (d, J = 29.4 Hz, 4H), 1.63 (s, 2H); LCMS(m/z) 349.2.

Ejemplo 505. 8-cloro-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1872] 7-Fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina (Ejemplo 504, 15.7 mg, 0.0451 mmol) se disolvió en HCl 12N(1 mL). A la solución se agregó nitrito de sodio (4.7 mg, 0.0676 mmol, 1.5 equiv) en agua (1 mL) a 0 °C y la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 1 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de Cu(I)Cl (6.6 mg, 0.0676 mmol, 1.5 equiv.) en 12N HCl (1 mL). y luego la temperatura de reacción se incrementó a 100 °C y la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 10 min. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.52 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.06 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 1.68 (s, 1H); LCMS(m/z) 350.4.

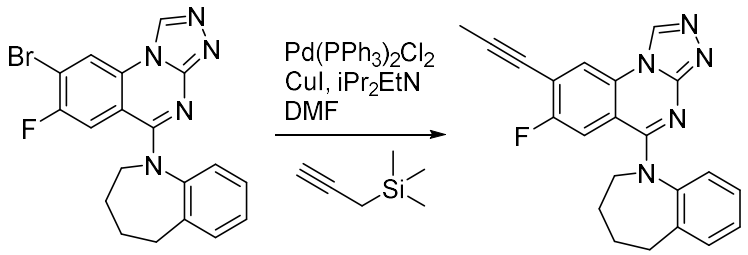
Ejemplo 506. 8-bromo-5-(7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1873] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para Ejemplo 498. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (dd,

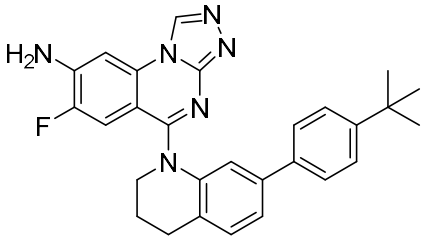
J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 (p, J = 6.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 478.1.

Ejemplo 507. 7-fluoro-8-(prop-1-in-1-il)-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



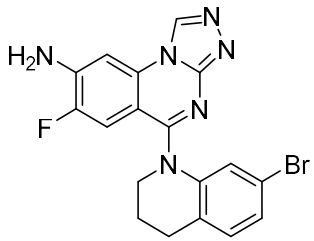
[1874] 8-Bromo-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (Ejemplo 498, 38.2 mg, 0.0929 mmol), trimetil(prop-2-ynyl)silano (20.9 mg, 0.186 mmol, 2 equiv.), DIPEA (24.0 mg, 0.186 mmol, 2 equiv.), CuI (3.5 mg, 0.186 mmol, 0.2 equiv.) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (6.5 mg, 0.0539 mmol, 0.1 equiv.) se calentó a 100 °C por 15.5 h en DMF (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.67 (br s, 1H), 1.30 (br d, J = 5.1 Hz, 1H); LCMS(m/z) 372.3.

Ejemplo 508. 5-(7-(4-(terc-butilo)fenilo)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



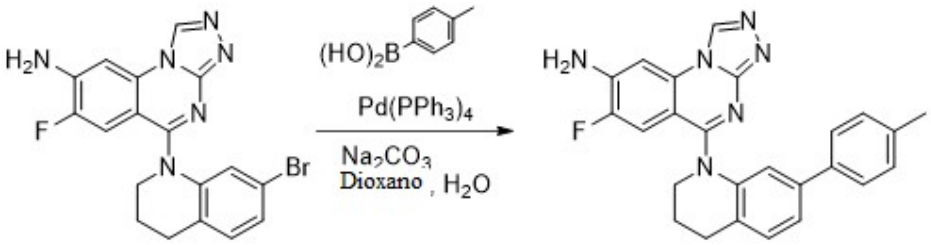
[1875] Ejemplo 508 fue sintetizado de la misma manera que Ejemplo 510, excepto que se usó ácido (4-(terc-butilo)fenilo) borónico en vez de ácidop-tolilborónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.27 (s, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 467.4.

Ejemplo 509. 5-(7-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



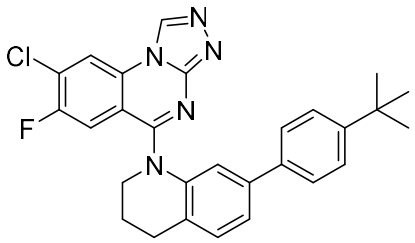
[1876] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 504. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.41 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (p, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 413.2/415.2.

Ejemplo 510. 7-fluoro-5-(7-(p-tolil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



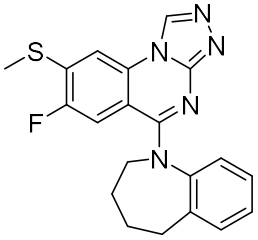
[1877] 5-(7-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina (Ejemplo 509, 7.2 mg, 0.0174 mmol), ácido p-tolil borónico (4.7 mg, 0.0348 mmol, 2 equiv.), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (4.0 mg, 0.00348 mmol, 0.2 equiv.) y 2M-Na2CO3 (0.5 mL) se calentó en 1,4-dioxano (2 mL) a 100 °C por 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa. Luego, el producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 0% to 20% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.27 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 425.3.

Ejemplo 511. 5-(7-(4-(terc-butilo)fenilo)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



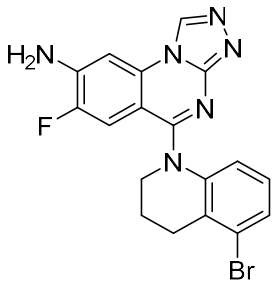
[1878] 5-(7-(4-(terc-butilo)fenilo)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina (Ejemplo 508, 5.0 mg, 0.0107 mmol) se disolvió en HCl 12N(1 mL). A la solución se añadió nitrito de sodio (1.1 mg, 0.0161 mmol, 1.5 equiv) en agua (1 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura por 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de Cu(I)Cl (1.6 mg, 0.0161 mmol, 1.5 equiv.) en 12N HCl (1 mL). y luego la temperatura de reacción se incrementó a 100 °C y la mezcla fue agitada a la misma temperatura por 10 min. A la mezcla se le añadió agua (30 mL) y el conjunto fue extraído con EtOAc (30 mL, x3). La capa orgánica fue se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente orgánico fue se eliminó a presión reducida para dar una mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.20 (m, 6H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 2.20 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H); LCMS(m/z) 486.4.

Ejemplo 512. 7-fluoro-8-(metiltio)-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



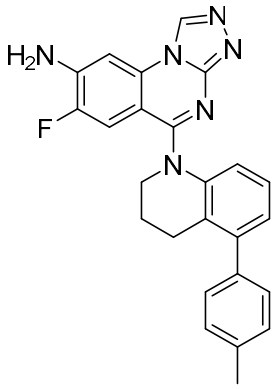
[1879] 8-Bromo-7-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (Ejemplo 498) y 1-metil-4-(metilosulfanilmetilsulfonilo)benceno (MT sulfona, 15.7 mg, 0.0728 mmol, 2 equiv.) en DMF (2 mL) fue tratado con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 10 mg) a ta por 1.5 h. La mezcla de reacción inyectado directamente en cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.55 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.02 – 1.71 (m, 4H), 1.28 (d, J = 19.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 380.3.

Ejemplo 513. 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



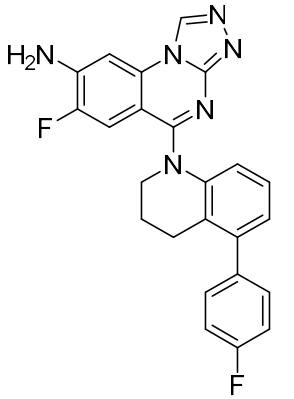
[1880] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 504. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.17 (p, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 413.2/415.2.

Ejemplo 514. 7-fluoro-5-(5-(p-tolil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



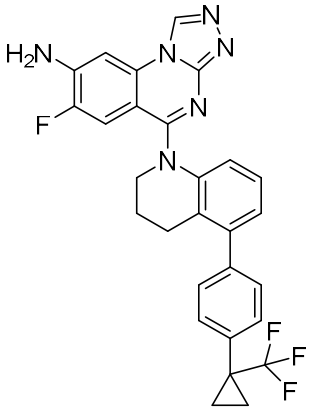
[1881] Ejemplo 514 fue sintetizado según el método del Ejemplo 510, excepto que se usó Ejemplo 513 en vez del Ejemplo 509. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 5H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 2H); LCMS(m/z) 425.4.

Ejemplo 515. 7-fluoro-5-(5-(4-fluorofenilo)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



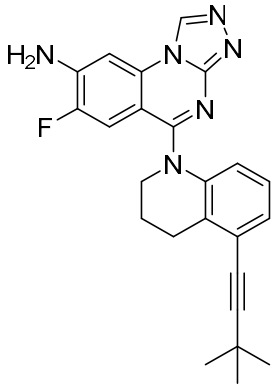
[1882] Ejemplo 515 fue sintetizado según el método del Ejemplo 510, excepto que se usó Ejemplo 513 y ácido (4-fluorofenilo) borónico en vez del Ejemplo 509 y ácido p-tolil borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 – 6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 2.11 – 1.97 (m, 4H); LCMS(m/z) 429.3.

Ejemplo 516. 7-fluoro-5-(5-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropilo)fenilo)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



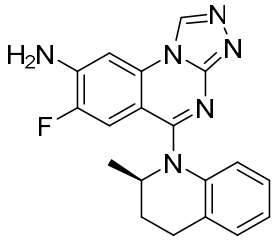
[1883] Ejemplo 516 fue sintetizado según el método del Ejemplo 510, excepto que se usó Ejemplo 513 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropilo)fenilo)-1,3,2-dioxaborolano en vez del Ejemplo 509 y ácido p-tolil borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.38 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.22 – 1.10 (m, 2H); LCMS(m/z) 519.4.

Ejemplo 517. 5-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



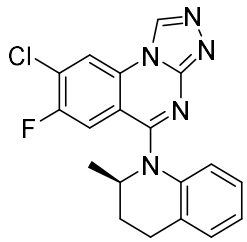
[1884] Ejemplo 517 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 522, excepto que se usó 3,3-dimetilbut-1-ino en vez de etinilciclopropano. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); LCMS(m/z) 415.4.

Ejemplo 518. (R)-7-fluoro-5-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



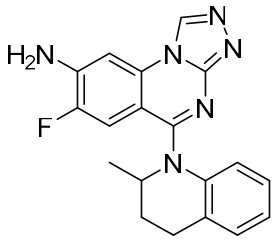
[1885] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 504. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 1H), 6.77 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.00 – 2.75 (m, 2H), 2.53 (dq, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.64 (ddt, J = 13.7, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 349.2.

Ejemplo 519. (R)-8-cloro-7-fluoro-5-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



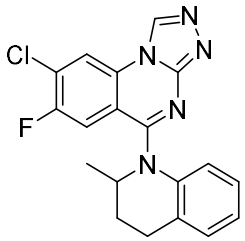
[1886] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 505. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.55 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 3H), 2.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 4H); LCMS(m/z) 368.2.

Ejemplo 520. 7-fluoro-5-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



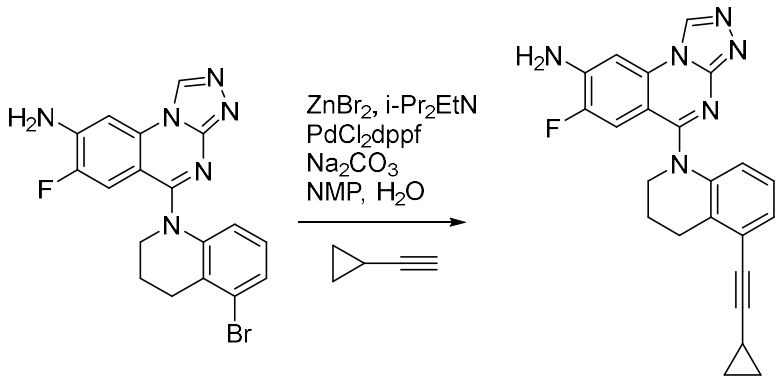
[1887] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 504. LCMS(m/z) 349.3.

Ejemplo 521. 8-cloro-7-fluoro-5-(2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



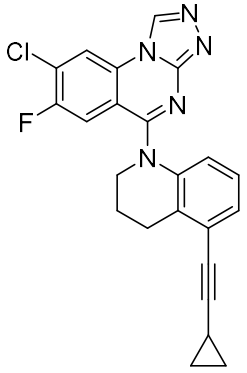
[1888] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 505. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.57 (s, 1H), 8.67 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.17 (dt, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 3.01 – 2.79 (m, 2H), 2.67 (ddt, J = 13.3, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 1.62 (ddt, J = 12.7, 9.6, 6.1 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 368.2.

Ejemplo 522. 5-(5-(ciclopropiloetinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



[1889] 5-(5-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina (Ejemplo 513, 35.0 mg, 0.0847 mmol), etinilciclopropano (56.0 mg, 0.847 mmol, 10 equiv.), DIPEA (219.0 mg, 1.69 mmol, 20 equiv.), bromuro de zinc (191.0 mg, 0.847 mmol, 10 equiv.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (6.3 mg, 0.00847 mmol, 0.1 equiv.) se calentaron en NMP (2 mL) a 100°C por 30 min, 120 °C por 1 h y 120 °C por 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.15 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.56 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.95 (dt, J = 8.2, 3.2 Hz, 2H), 0.86 – 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 399.3.

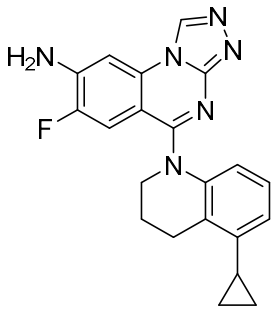
Ejemplo 523. 5-(5-(ciclopropiloetinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



[1890] 5-(5-(Ciclopropiloetinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina (Ejemplo 522, 6.5 mg, 0.0163 mmol), cloruro de cobre (I) (2.4 mg, 0.0245 mmol, 1.5 equiv.) fue disuelto en acetonitrilo (0.5 mL). A la mezcla se le añadió una solución de nitrito de *terc-butilo* (2.5 mg, 0.0245 mmol, 1.5 equiv.) en acetonitrilo (0.5 mL). Dado que la reacción no se completó después de 40 min a ta, reactivos adicionales fueron agregados [cloruro de cobre (I) (4.8 mg, 3.0 equiv.) y *nitrito de terc-butilo* (5.0 mg, 3.0 equiv.)].

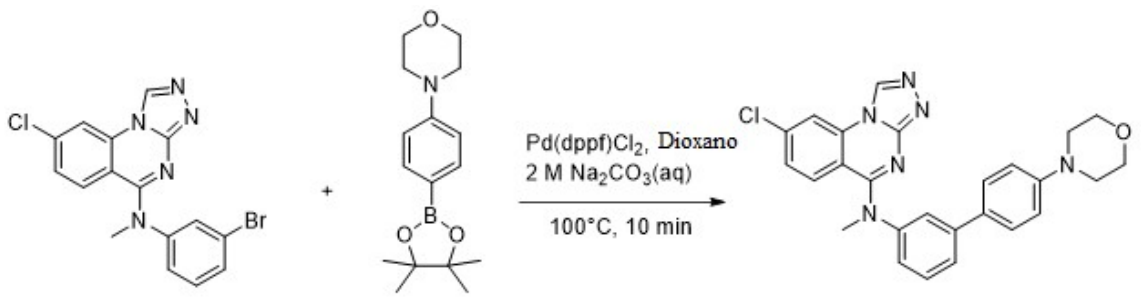
La mezcla de reacción fue agitada a ta por 1 h 20 min. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.18 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.57 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.09 – 0.90 (m, 2H), 0.89 – 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 418.3.

Ejemplo 524. 5-(5-ciclopropilo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina



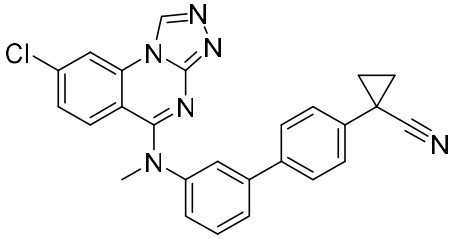
[1891] 5-(5-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina (Ejemplo 513, 35.0 mg, 0.0847 mmol), ácido ciclopropil borónico (43.6 mg, 0.508 mmol, 6 equiv.), diacetoxipaladio (3.8 mg, 0.0169 mmol, 0.2 equiv.), triciclohexilfosfano (19 mg, 0.0678 mmol, 0.8 equiv.) y dipotasioxifosforiloxipotasio (162 mg, 0.762 mmol, 9 equiv.) se calentaron en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0.2 mL) a 100 °C por 21 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 2H), 6.91 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.4 Hz, 1H), 1.11 – 0.97 (m, 2H), 0.80 – 0.63 (m, 2H); LCMS(m/z) 375.2.

Ejemplo 525. 8-cloro-N-metil-N-(4'-morfolino-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



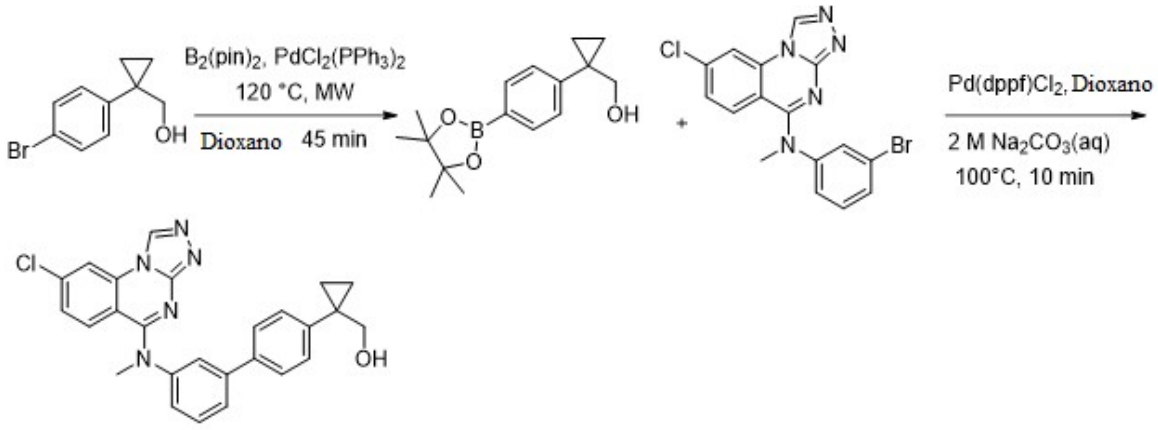
[1892] A una solución de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 35.0 mg, 0.090 mmol) en dioxano (1.0 mL) se añadió 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)morfolina (26.0 mg, 0.09 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (3.72 mg, 4.5 μmmol), y una solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (47.7 mg, 0.450 mmol) y la mezcla fue purgada con gas nitrógeno y se calentó a 100°C por 15 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 4H); LCMS(m/z) 471.1.

Ejemplo 526. 1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)ciclopropano-1-carbonitrilo



[1893] Ejemplo 526 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.55 – 1.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 451.1.

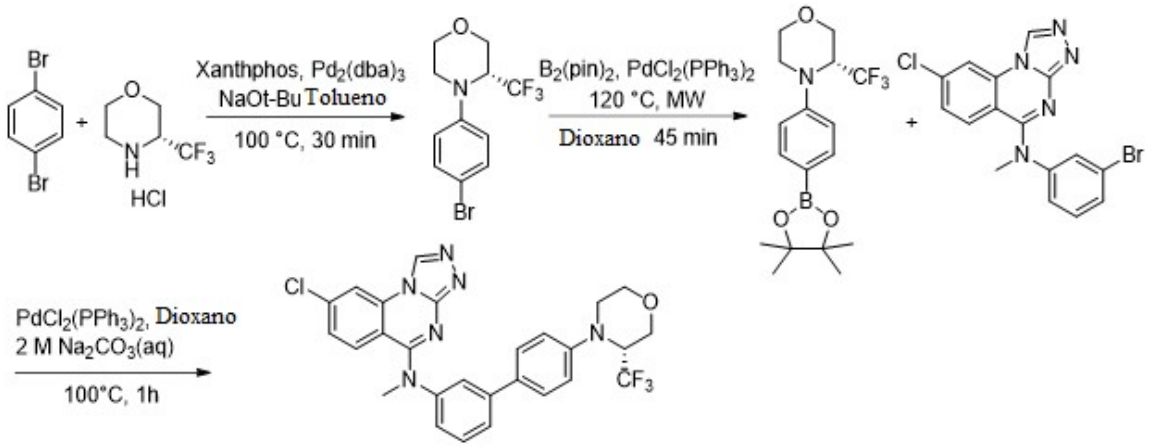
Ejemplo 527. (1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)ciclopropilo) metanol



[1894] Síntesis de (1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)ciclopropilo) metanol: Se colocó un vial de microondas equipado con una barra de agitación se cargó con (1-(4-bromofenilo)ciclopropilo) metanol (60.0 mg, 0.264 mmol), bis(pinacolato)diboron (80.5 mg, 0.317 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (9.27 mg, 0.013 mmol), KOAc (77.8 mg, 0.793 mmol) y dioxano (1 mL). El vial se purgó con nitrógeno, se selló y la mezcla fue irradiada a 120 °C por 45 min. La mezcla luego se diluyó con EA, se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida y se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 297.1 $[M+Na]^+$.

[1895] Síntesis de (1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)ciclopropilo) metanol: A una solución de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 103 mg, 0.264 mmol) en dioxano (2.6 mL) se añadió (1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)ciclopropilo) metanol (72.4 mg, 0.264 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10.9 mg, 0.013 mmol), y una solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (140 mg, 1.32 mmol) y la mezcla fue se purgó con nitrógenoy después se calentó a 100°C por 10 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.2.

Ejemplo 528. (*R*)-8-cloro-*N*-metil-*N*-(4'-(3-(trifluorometil)morfolino)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



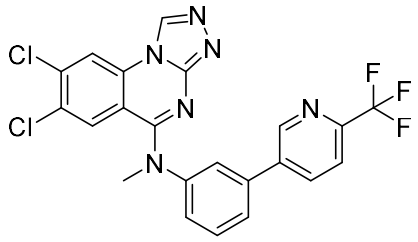
[1896] Síntesis de (*R*)-4-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometil)morfolina: Una solucion de 1,4-diboromobenceno (200 mg, 0.848 mmol), (*R*)-3-(trifluorometil)morfolina clorhidrato (171 mg, 0.890 mmol), terc-butóxido de sodio (204 mg, 2.12 mmol), y $Pd_2(dba)_3$ (38.8 mg, 0.042 mmol) en tolueno (1.00 mL) se purgó con nitrógenogas y se calentó a 90 °C por 30 min. Al finalizar, la reacción se diluyó con EA, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó con cromatografía en gel de sílice eluyendo con EA en hexanos 0-100%. MS (m/z) 310.1 $[M+H]^+$.

[1897] Síntesis de (*R*)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)-3-(trifluorometil)morfolina: Se colocó un vial de microondas equipado con una barra de agitación se cargó con (*R*)-4-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometil)morfolina (30.0 mg, 0.097 mmol), bis(pinacolato)diboron (29.5 mg, 0.116 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.40 mg, 0.0048 mmol), KOAc (28.5 mg, 0.290 mmol) y dioxano (1 mL). El vial fue se purgó con gas nitrógenos, se selló y la mezcla de reacción se rradió a 120 °C por 45 min. La mezcla luego se diluyó con EA, se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida y se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 358.2 $[M+H]^+$.

[1898] Síntesis de (*R*)-8-cloro-*N*-metil-*N*-(4'-(3-(trifluorometil)morfolino)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Un vial de microondas se cargó con *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (37.6 mg, 0.097 mmol), (*R*)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)-3-(trifluorometil)morfolina (34.6 mg, 0.097 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3.40 mg, 0.0048 mmol), una solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (51.3 mg, 0.484 mmol) y dioxano (1.0 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno , se selló e irradiá a 100 °C por 1 hr. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz,

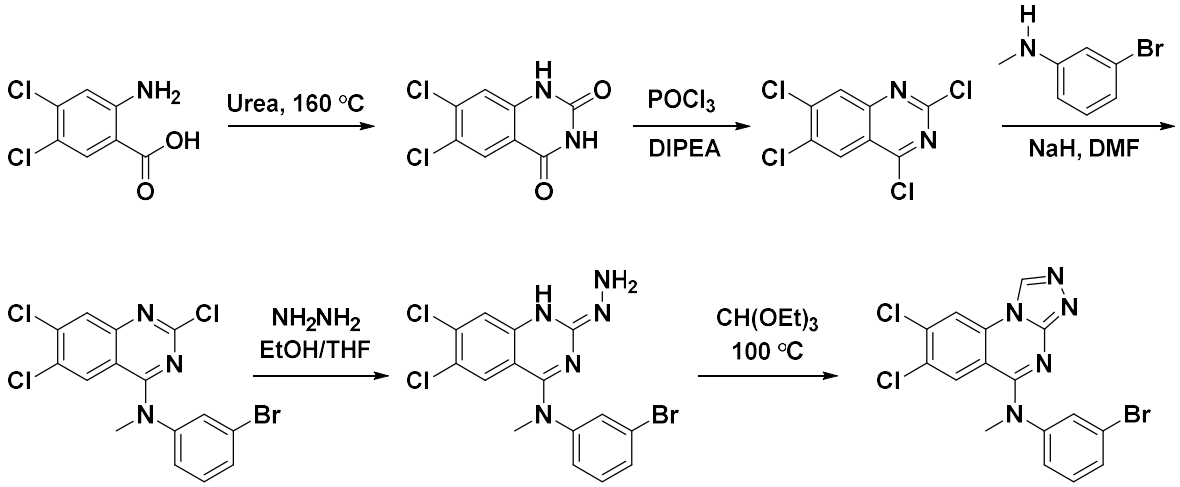
2H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 539.2.

Ejemplo 529. 7,8-dicloro-*N*-metil-*N*-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1899] Síntesis de 7,8-dicloro-*N*-metil-*N*-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 528 empezando con Ejemplo 530 y ácido [6-(trifluorometil)-3-piridilo] borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.72 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.66 (s, 3H); LCMS(m/z) 489.

Ejemplo 530. *N*-(3-bromofenilo)-7,8-dicloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1900] Síntesis de 6,7-dicloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona: Una mezcla de urea (2.86 g, 47.6 mmol) y ácido 2-amino-4,5-dicloro benzoico(1.00 g, 4.76 mmol) se calentó a 160 °C por 18 hr. La mezcla se enfrió a 100 °C y agua se agregó para suspender el material y se continuó calentando durante 10 minutos adicionales. La mezcla resultante se filtró y se transfirió a un

matraz. Una solucion de 0.5 N NaOH (acuoso) se añadió hasta que se formó una suspensión, y la mezcla se calentó a 100 °C por 10 min. Luego, la reacción se enfrió a ta , y el pH se ajustó a pH 2 con HCl (conc)y la mezcla se filtró. El residuo resultante fue se lavó con agua:MeOH (1:1) (60 mL) y secado al vacío para proporcionar el producto: MS (m/z) 230.9 $[M+H]^+$.

[1901] Síntesis de 2,4,6,7-tetracloroquinazolina: A una mezcla de 6,7-dicloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (467 mg, 1.98 mmol) y DIPEA (538 mg, 4.16 mmol) se añadió cloruro de fosforilo (3.84 g, 25.1 mmol) gota a gota a ta y la mezcla fue agitada a ta por 5 min y después se calentó a 107 °C por 3 hr. La mezcla luego se vertió cuidadosamente sobre hielo triturado y se agitó vigorosamente hasta que se formó una suspensión. A esta mezcla se añadió DCM y transferido a un embudo de decantación. La capa acuosa se extrajo con DCM (x2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10% de ácido cítrico (acuoso), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el intermediario deseado. .

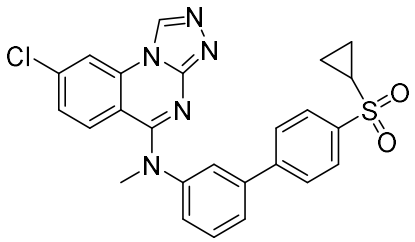
[1902] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-2,6,7-tricloro-*N*-metilquinazolina-4-amina: A una solución de 2,4,6,7-tetracloroquinazolina (451 mg, 1.68 mmol) y 3-bromo-*N*-metilanilina (329 mg, 1.77 mmol) en DMF (4.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (148 mg, 3.87 mmol) en una porción. Se quitó el baño frío, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 hr. Al finalizar, la reacción se enfrió a 0 °C y una solución de saturada de NH_4Cl (acuoso) se añadió lentamente.La reacción se transfirió a un embudo de decantación y extraído con EA (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se suspendió en heptano, se filtró y se secó adicionalmente en vacío para proporcionar el intermedio indicado: MS (m/z) 416.1 $[M+H]^+$.

[1903] Síntesis de (*E*)-*N*-(3-bromofenilo)-6,7-dicloro-2-hidrazono-*N*-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina: A una solución de *N*-(3-bromofenilo)-2,6,7-tricloro-*N*-metilquinazolina-4-amina (236 mg, 0.565 mmol) en THF(5.60 mL) y etanol(9.40 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (141 mg, 2.81 mmol) y la mezcla fue agitada a 50 °C por 1 hr. Al finalizar, la reacción se enfrió a rt, y se concentró a presión reducida y se secó a vacío para proporcionar el el intermediario. MS (m/z) 414.1 $[M+H]^+$.

[1904] Síntesis de *N*-(3-bromofenilo)-7,8-dicloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de (*E*)-*N*-(3-bromofenilo)-6,7-dicloro-2-hidrazono-*N*-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina (234 mg, 0.566 mmol) y ortoformiato de trietilo (1.65 g, 11.1 mmol) se calentó a 100 °C por 30 min. Al finalizar, la reacción se enfrió a RT, y se concentró a

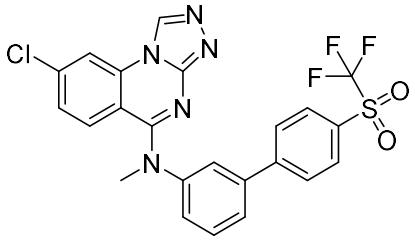
presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los materiales se recogieron por filtración, se lavaron con heptano:éter (3:1) y se secó a vacío para proporcionar el un producto parcialmente purificado. El material crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.59 (s, 3H); LCMS(m/z) 422.1.

Ejemplo 531. 8-cloro-N-(4'-(ciclopropilosulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



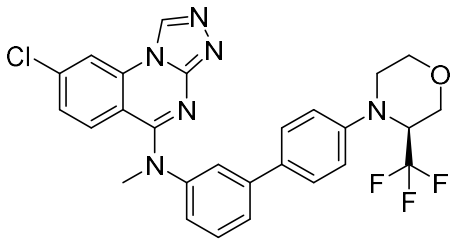
[1905] Ejemplo 531 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 10.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 490.1.

Ejemplo 532. 8-cloro-N-metil-N-(4'-((trifluorometil)sulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



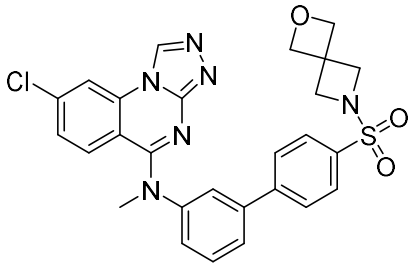
[1906] Ejemplo 532 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS(m/z) 518.1.

Ejemplo 533. (*S*)-8-cloro-N-metil-N-(4'-(3-(trifluorometil)morfolino)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



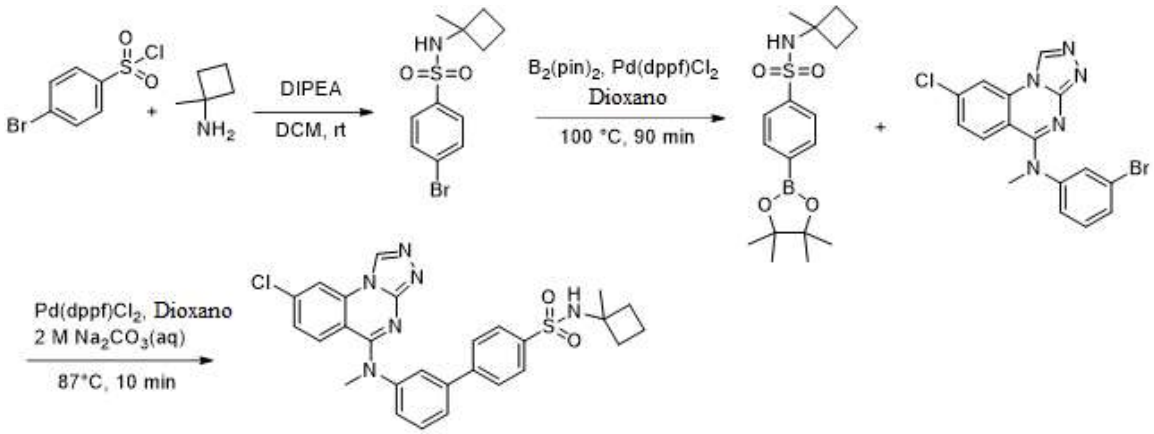
[1907] Síntesis de (*S*)-8-cloro-N-metil-N-(4'-(3-(trifluorometil)morfolino)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 528, excepto que empezando con (*S*)-3-(trifluorometil)morfolina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.91 – 4.79 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (td, J = 12.9, 12.5, 6.6 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 16.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 540.2.

Ejemplo 534. N-(4'-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)sulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1908] Ejemplo 534 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.61 (s, 3H); LCMS(m/z) 547.1.

Ejemplo 535. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-*N*-(1-metilociclobutilo)-[1,1'-bifenilo]-4-sulfonamida



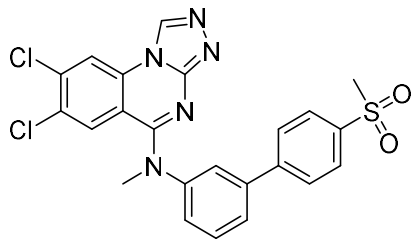
[1909] Síntesis de 4-bromo-*N*-(1-metilociclobutilo)bencenosulfonamida: A una suspensión de 4-cloruro de bromobencenosulfonilo (200 mg, 0.783 mmol), 1-metilociclobutanamina (80.0 mg, 0.939 mmol) en DCM (3.10 mL) se añadió DIPEA (202 mg, 1.57 mmol) a ta bajo una atmósfera inerte. La reacción fue agitada por 18 hr y luego se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó con cromatografía en gel de sílice eluyendo con EA en hexanos 0-25% para proporcionar la sulfonamida deseada. MS (m/z) 303.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.38 (s, 3H).

[1910] Síntesis de *N*-(1-metilociclobutilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida: Una solucion de 4-bromo-*N*-(1-metilociclobutilo)bencenosulfonamida (52.0 mg, 0.171 mmol), bis(pinacolato)diboron (52.1 mg, 0.205 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.79 mg, 0.0034 mmol), KOAc (50.3 mg, 0.513 mmol) y dioxano (1.10 mL) purgada con nitrógeno y calentada a 100 °C por 90 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida y se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 352.2 $[M+H]^+$.

[1911] Síntesis de 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-*N*-(1-metilociclobutilo)-[1,1'-bifenilo]-4-sulfonamida: A una solución de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 30.0 mg, 0.077 mmol) en dioxano (0.7 mL) se añadió *N*-(1-metilociclobutilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (29.8 mg, 0.085 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (3.19 mg, 3.90 µmol), y solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (40.9 mg, 0.386 mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 87°C por 10 min. Al finalizar, EA se añadió, y la mezcla fue filtrada a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 5H), 7.77 (d, J = 7.9

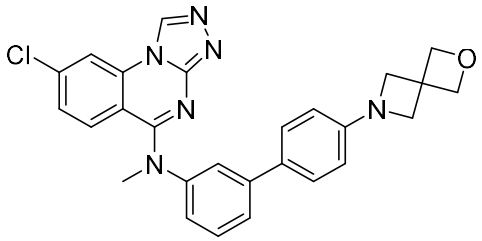
Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.27 (s, 3H); LCMS(m/z) 533.1.

Ejemplo 536. 7,8-dicloro-N-metil-N-(4'-(metilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



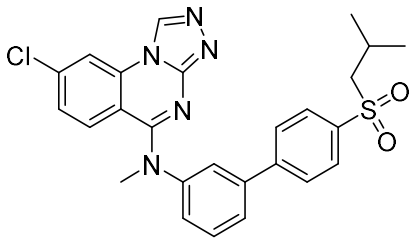
[1912] Síntesis de 7,8-dicloro-N-metil-N-(4'-(metilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 528 empezando con Ejemplo 530 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metilsulfonilo fenilo)-1,3,2-dioxaborolano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (s, 3H); LCMS(m/z) 498.

Ejemplo 537. *N*-(4'-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



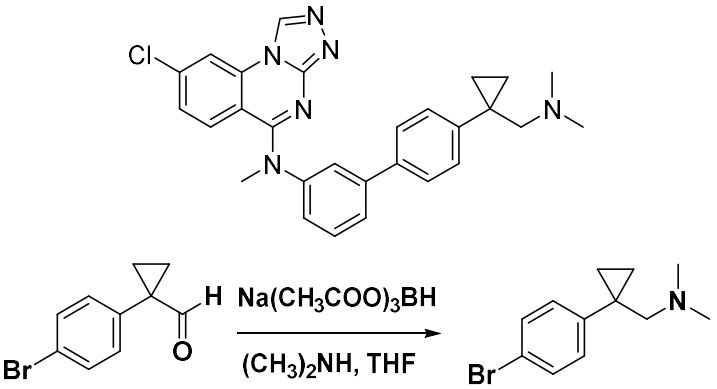
[1913] Síntesis de *N*-(4'-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 528, excepto que empezando con 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 4H), 3.98 (s, 4H), 3.58 (s, 3H); LCMS(m/z) 483.2.

Ejemplo 538. 8-cloro-N-(4'-(isobutilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1914] Síntesis de 8-cloro-N-(4'-(isobutilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.24 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LCMS(m/z) 506.1.

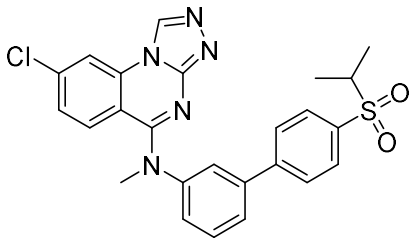
Ejemplo 539. 8-cloro-N-(4'-(1-((dimetilamino)metil)ciclopropilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1915] Síntesis de 1-(1-(4-bromofenilo)ciclopropilo)-*N*,*N*-dimetilometanamina: A una solución de 1-(4-bromo-fenilo)-ciclopropanocarbaldehyde (176 mg, 0.782 mmol) en THF(6.0 mL) se añadió una solución de dimetilamina en THF(2M, 0.938 mmol), ácido acético glacial (56.3 mg, 0.938 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (199 mg, 0.938 mmol). La mezcla se agitó por 48 hr a TA, se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas fueron secada sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar la amina deseada. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 1.02 (m, 4H); MS (m/z) 254.1 $[M+H]^+$.

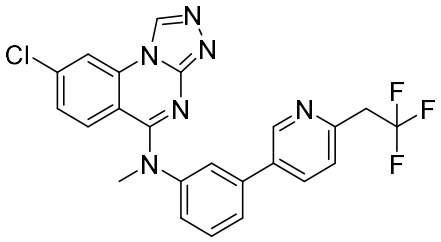
[1916] Síntesis de 8-cloro-N-(4'-(1-((dimetilamino)metil)ciclopropilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 535 empezando con 1-(1-(4-bromofenilo)ciclopropilo)-*N*,*N*-dimetilometanamina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.87 (brs, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 4H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.03 (m, 4H); LCMS(m/z) 483.1.

Ejemplo 540. 8-cloro-N-(4'-(isopropilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1917] Síntesis de 8-cloro-N-(4'-(isopropilsulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); LCMS(m/z) 492.1.

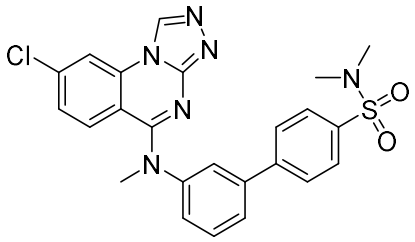
Ejemplo 541. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(2,2,2-trifluoroetilo)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1918] Ejemplo 541 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

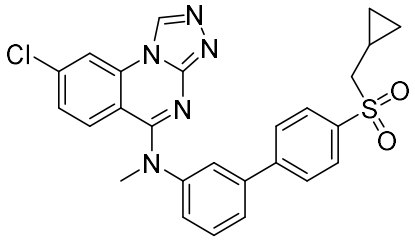
7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS(m/z) 469.1.

Ejemplo 542. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-N,N-dimetil-[1,1'-bifenilo]-4-sulfonamida



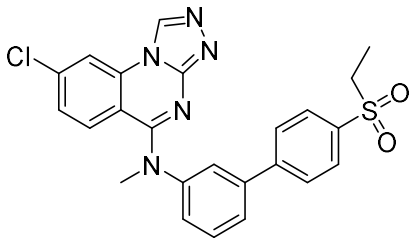
[1919] Ejemplo 542 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 3H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (s, 6H); LCMS(m/z) 493.1.

Ejemplo 543. 8-cloro-N-(4'-((ciclopropilometil)sulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



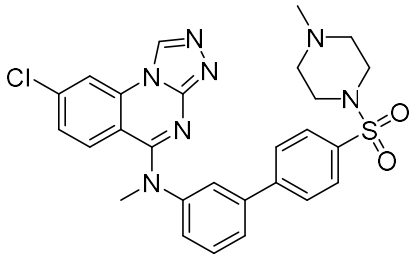
[1920] Ejemplo 543 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.87 – 0.80 (m, 1H), 0.45 (q, J = 6.0, 5.3 Hz, 2H), 0.13 (d, J = 6.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 504.1.

Ejemplo 544. 8-cloro-N-(4'-(etilosulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



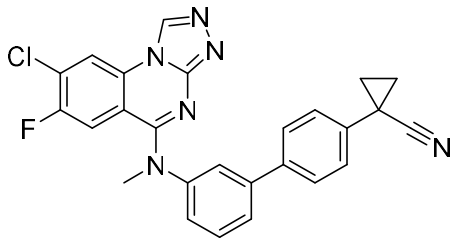
[1921] Ejemplo 544 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 478.1.

Ejemplo 545. 8-cloro-N-metil-N-(4'-((4-metilopiperazin-1-il)sulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



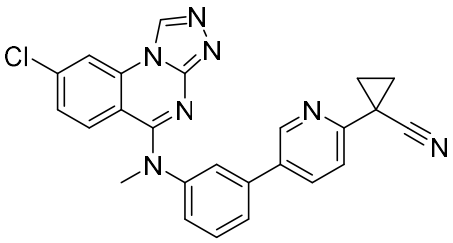
[1922] Ejemplo 545 fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.62 – 8.61 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 548.1.

Ejemplo 546. 1-(3'-((8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)ciclopropano-1-carbonitrilo



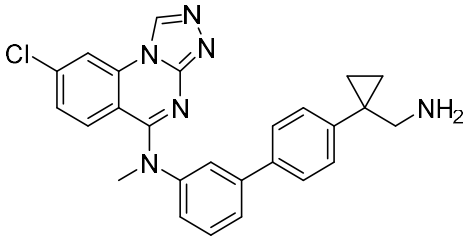
[1923] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 2H); LCMS(m/z) 469.1.

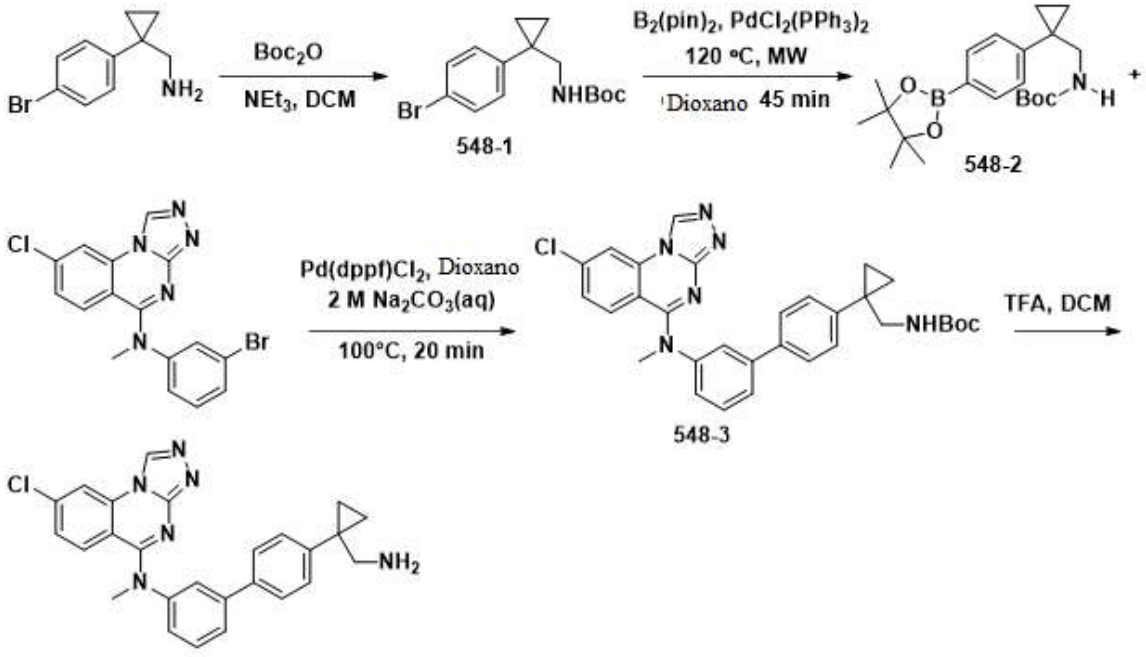
Ejemplo 547. 1-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo



[1924] Síntesis de 1-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo: El Compuesto del título se elaboró según el método presentado para la síntesis del Ejemplo 527, excepto que empezando con 1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 1H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.70 (q, J = 4.9, 4.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 452.1.

Ejemplo 548. N-(4'-(1-(aminometil)ciclopropilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina





[1925] Síntesis de *terc-butil-4-bromofenetilocarbamato* (Intermediate **548-1**): A una solución de 2-(4-bromofenilo)etanamina (300 mg, 1.33 mmol) en DCM (7.0 mL) se añadió trietilamina (161 mg, 1.59 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo(347 mg, 1.59 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a ta y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EA en hexanos 0-100% para proporcionar el intermediario carbamato. MS (m/z) 350.1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.83 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 0.69 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H).

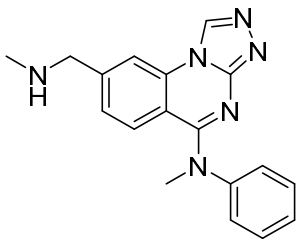
[1926] Síntesis de *terc-butilo* ((1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2 yl)fenilo)ciclopropilo)metil)carbamato (Intermediario **548-2**): Se colocó un vial de microondas equipado con una barra de agitación se cargó con *terc-butil-4-bromofenetilocarbamato*(50.0 mg, 0.153 mmol), bis(pinacolato)diboron (46.7 mg, 0.184 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11.9 mg, 0.017 mmol), KOAc (45.1 mg, 0.460 mmol) y dioxano (2.0 mL). El vial se purgó con gas nitrógeno, se selló y la mezcla de reacción se rradió a 120 °C por 45 min. La mezcla luego se diluyó con EA, se filtró a través de Celite®, se concentró a presión reducida y se usó en el siguiente paso sin más purificación. MS (m/z) 396.3 $[M+Na]^+$.

[1927] Síntesis de ((1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)ciclopropilo)metil)carbamato de *terc-butilo* (Intermediario **548-3**): A una solución de *N*-(3-bromofenilo)-8-cloro-*N*-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 308, 59.0 mg, 0.152 mmol) en dioxano (1.7 mL) se añadió ((1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2 yl)fenilo)ciclopropilo)metil)carbamato de *terc-butilo* (57.8 mg, 0.155 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6.28 mg, 7.59 µmol), y solución 2 M de Na_2CO_3(acuoso) (80.4 mg, 0.759 mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 100 °C por 20 min. Al finalizar, la mezcla fue diluida con EA, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de sílice eluyendo con EA en hexanos 0-100%, seguido de MeOH en EA 0-35% para proporcionar el intermediario deseado. MS (m/z) 554.2 $[M+H]^+$.

[1928] A una solución de ((1-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)ciclopropilo)metil)carbamato de *terc-butilo* (77.0 mg, 0.139 mmol) en DCM (1.4 mL) a ta se añadió TFA (347 mg, 6.94 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.35 (dd, *J* =

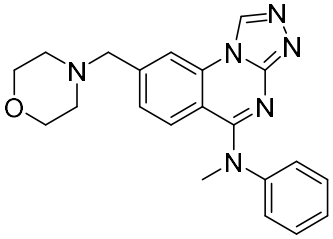
9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.13 – 3.04 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H); LCMS(m/z) 455.2.

Ejemplo 549. N-metil-8-((metilamino)metil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



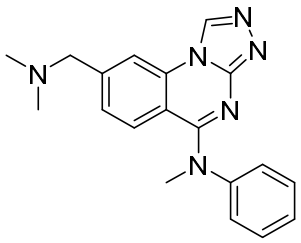
[1929] Isopropóxido de titanio (IV) (0.39 ml, 1.45 mmol) se añadió gota a gota a una solución comercial de dimetilamina en metanol 2M (0.14 ml, 1.9 mmol) seguido de la adición del aldehído del Ejemplo 117 (200 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4.5 h, después de lo cual borohidruro de sodio(48 mg, 1.3 mmol) se añadió y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante otro período de 1,5 h. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, el precipitado inorgánico resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y el filtrado acuoso se extrajo con éter dietilo. Los extractos de éter combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar N-metil-8-((metilamino)metil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d+) δ 9.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); LCMS(m/z) 319.2.

Ejemplo 550. N-metil-8-(morfolinometil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



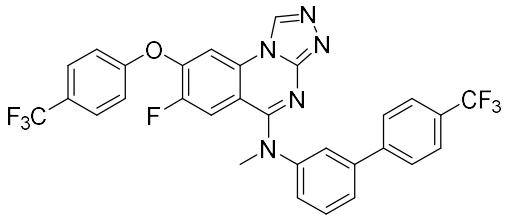
[1930] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 549: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 3H), 3.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.27 – 3.13 (m, 4H); LCMS(m/z) 375.1.

Ejemplo 551. 8-((dimetilamino)metil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



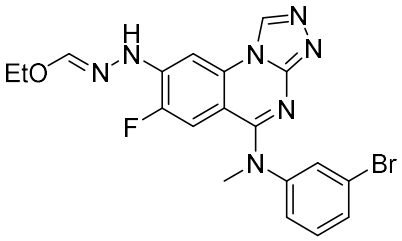
[1931] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 549: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 24.2, 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 43.9 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H); LCMS(m/z) 333.2.

Ejemplo 552. 7-fluoro-N-metil-N-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-(4-(trifluorometil)fenoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



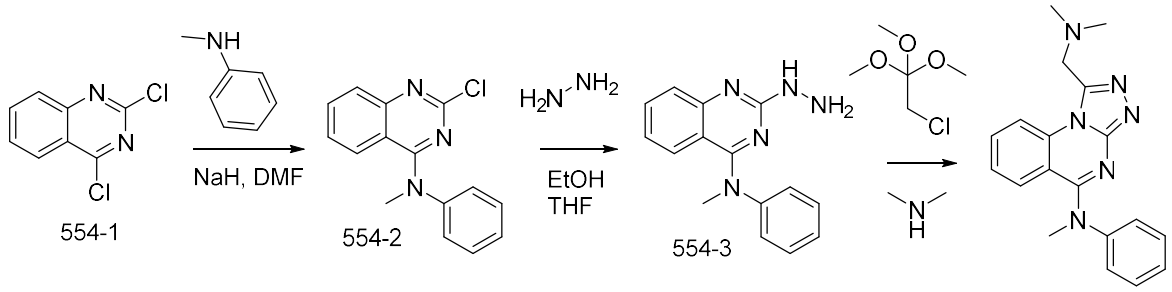
[1932] El compuesto del título se aisló de la mezcla de producto crudo durante la síntesis del Ejemplo 465. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.09 (s, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 9H), 7.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); LCMS(m/z) 598.4.

Ejemplo 553. etilo (E)-N-(5-((3-bromofenilo)(metil)amino)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il)formohidrazonato



[1933] El compuesto del título se aisló de la mezcla de producto crudo durante la síntesis del Ejemplo 459. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.76 – 8.61 (m, 1H), 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 458.2.

Ejemplo 554. 1-((Dimetilamino)metil)-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

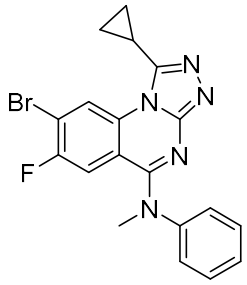


[1934] Síntesis de 2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina (554-2): A una solución de 2,4-dicloroquinazolina (Intermediario 554-1, 4 g, 20.1 mmol) en DMF (20 ml) fueron agregados N-metilanilina (2.58 g, 24.1 mmol) y hidruro de sodio (965 mg, 24.1 mmol) entonces la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se filtró. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[1935] Síntesis de 2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina (554-3): Hidrato de hidrazina (817 mg, 16.3 mmol) se añadió lentamente a una solución cruda y agitada de 2-cloro-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina (Intermediario 554-2, 2.2 g, 8.16 mmol) en una solución de etanoly THF 2:1 (10 ml). La mezcla se calentó a 60 ºC por 18 hrs. La mezcla fue diluida con DCM, y luego lavada sucesivamente con agua y salmuera, y secada sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

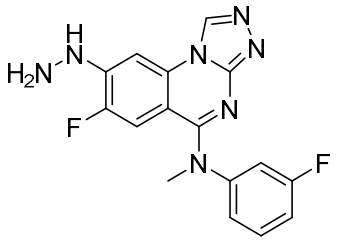
[1936] Una solucion de 2-cloro-1,1,1-trimetoxihexano (1.7 g, 10.9 mmol) y 2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina crudo (Intermediario 554-3, 20 mg, 0.08 mmol) fue agitada a 100 °C por 24 h. La mezcla se concentró al vacío , y luego disuelto en una solución de 2N dimetilaminaen THF(2 ml) y se agitó a temperatura ambiente por otras 24 hrs. La mezcla se concentró al vacío y luego el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (s, 6H); LCMS(m/z) 333.2.

Ejemplo 555. 8-bromo-1-ciclopropilo-7-fluoro-N-metil-N-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



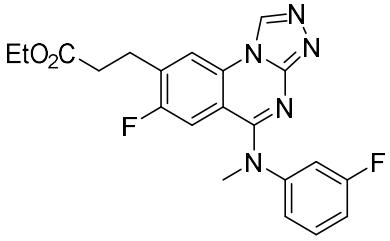
[1937] Ejemplo 555 fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 500, excepto que se usó trimetoximetilciclopropano en vez de 1,1,1-trietoximetano. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{19}H_{17}BrFN_5$: 412.05 (M-1+1), 414.05 (M+1+1), found: 412.22 (M-1+1), 414.17 (M+1+1).

Ejemplo 556. 7-fluoro-N-(3-fluorofenilo)-8-hidrazineilo-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



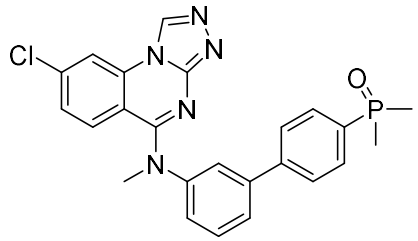
[1938] Hidrato de hidrazina (304 mg, 6 mmol) se añadió lentamente a una solución cruda y agitada de 7,8-difluoro-N-(3-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 249, 20 mg, 0.06 mmol) en una solución de etanol y THF 2:1 (5 ml). La mezcla se calentó a 100ºC por 24 hrs. La mezcla fue diluida con DCM, y luego lavada sucesivamente con agua y salmuera, y secada sobre $MgSO_4$. La mezcla se concentró al vacío y luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.33 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (tt, J = 8.9, 4.0 Hz, 3H), 6.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H); LCMS(m/z) 342.1.

Ejemplo 557. 3-(7-fluoro-5-((3-fluorofenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il)propanoato de Etilo



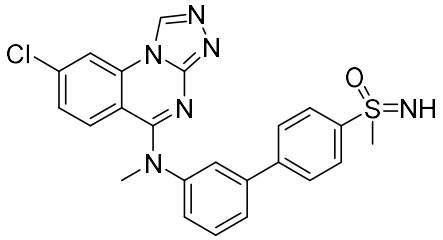
[1939] El compuesto del título se aisló en el Paso 7 de la síntesis del Ejemplo 467. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS(m/z) 412.3.

Ejemplo 558. óxido (3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)dimetilfosfina



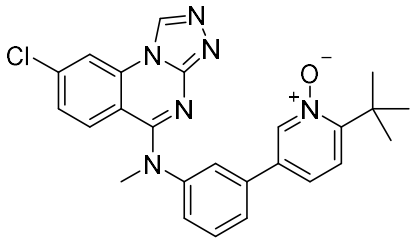
[1940] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar a la descrita para Ejemplo 337, excepto que se usó óxido (4-bromofenilo)dimetilfosfina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.73 (m, 5H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.71 (d, J = 13.3 Hz, 6H); LCMS(m/z) 462.2.

Ejemplo 559. (3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-[1,1'-bifenilo]-4-il)(imino)(metil)-l6-sulfanona



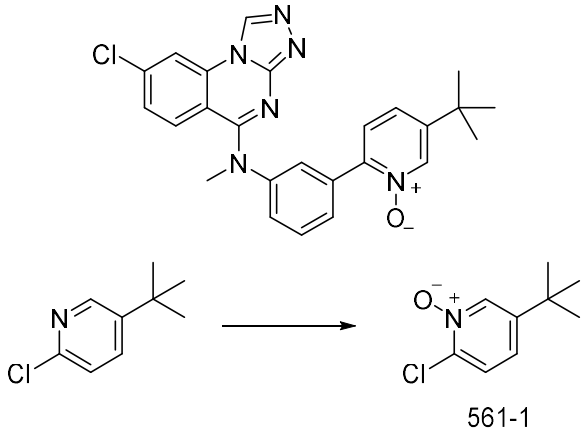
[1941] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar a la descrita para Ejemplo 337, excepto que se usó (4-bromofenilo)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.44 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (s, 3H); LCMS(m/z) 463.2.

Ejemplo 560. 1-Oxido de 2-(terc-butilo)-5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo) piridina



[1942] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar a la descrita para Ejemplo 337, excepto que se usó 5-bromo-2-(terc-butilo) piridina 1-óxido en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.43 (m, 7H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); LCMS(m/z) 459.3.

Ejemplo 561. 1-óxido de 5-(terc-butilo)-2-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo) piridina



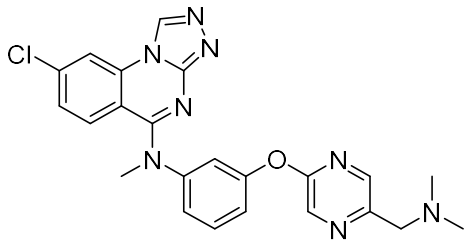
561-1

[1943] Ácido 3-clorobenzoperoxoico (77% wt, 109 mg, 485 μmol) se añadió a una solución agitada de 5-(terc-butilo)-2-cloropiridina (30.0 mg, 177 μmol) en diclorometano (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de las 19 h, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos) para dar Intermediate 561-1.

[1944] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar a la descrita para Ejemplo 337, excepto que se usó Intermediario 561-1 en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina y usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilo-1,1′-bifenilo)[2-(2′-amino-1,1′-bifenilo)]paladio (II) en vez de [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). ^{1}H NMR (400 MHz,

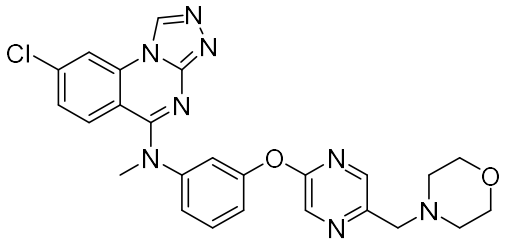
Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 459.3.

Ejemplo 563. 8-cloro-N-(3-((5-((dimetilamino)metil)pirazina-2-il)oxi)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



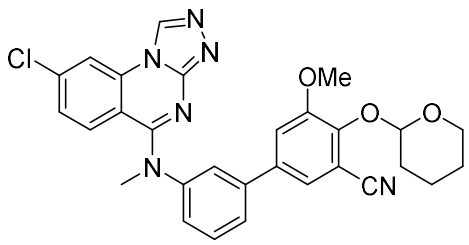
[1945] El compuesto del título se aisló de la mezcla de producto crudo en la síntesis del Ejemplo 229. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (s, 6H); LCMS(m/z) 461.3.

Ejemplo 564. 8-cloro-N-metil-N-(3-((5-(morfolinometil)pirazina-2-il)oxi)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



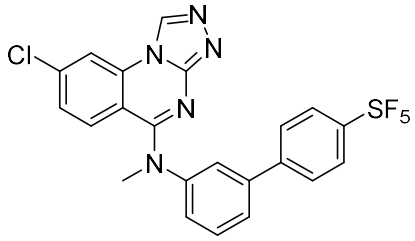
[1946] El compuesto del título se aisló de la mezcla de producto crudo en la síntesis del Ejemplo 230. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (m, 4H); LCMS(m/z) 503.3.

Ejemplo 565. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-5-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-[1,1'-bifenilo]-3-carbonitrilo



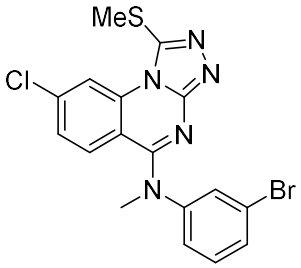
[1947] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar a la descrita para Ejemplo 252: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.35 – 3.29 (m, 6H); LCMS(m/z) 541.3.

Ejemplo 566. 8-cloro-N-metil-N-(4'-(pentafluoro-l6-sulfaneilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



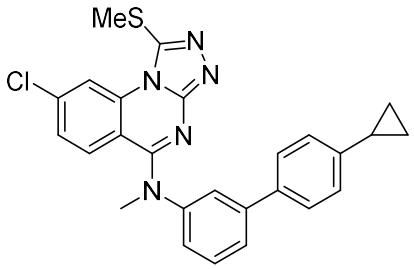
[1948] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 312, excepto que se usó usando ácido (4-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)fenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 2H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 3.2 Hz, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 1H), 3.75 (s, 3H); LCMS(m/z) 512.3.

Ejemplo 567. N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-metil-1-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



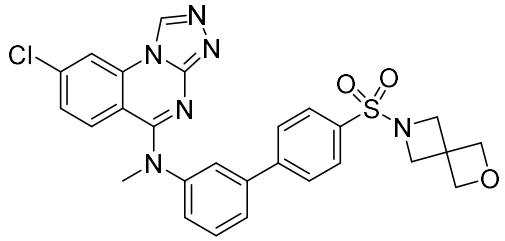
[1949] El compuesto del título fue preparado como se describe paraIntermediario 366-1: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); LCMS(m/z) 434.3.

Ejemplo 569. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N-metil-1-(metiltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



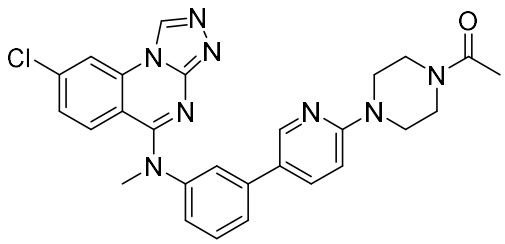
[1950] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 312, excepto que se usó ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico y usando Intermediario 366-1 en vez del Ejemplo 308. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.76 – 0.65 (m, 2H); LCMS(m/z) 472.3.

Ejemplo 570. N-(4'-((2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)sulfonilo)-[1,1'-bifenilo]-3-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1951] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 535. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.61 (s, 3H); LCMS(m/z) 547.1.

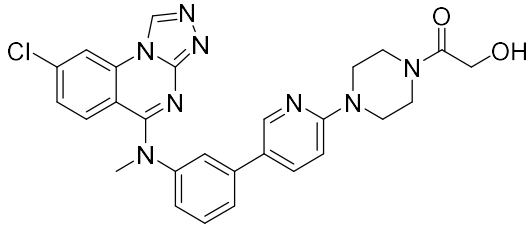
Ejemplo 571. 1-(4-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)piperazin-1-il)etano-1-ona



[1952] Una solucion de 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 258, 20 mg, 0.04 mmol), DIPEA (52.2 mg,

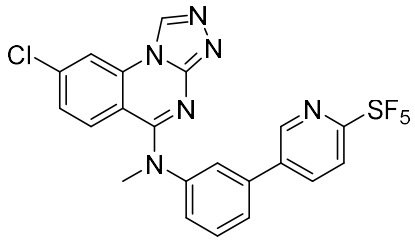
0.4 mmol), ácido acético (7 mg, 0.12 mmol) y HATU (32 mg, 0.08 mmol) en DMF (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hr. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica fue evaporada y luego el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa ACN/Agua15-95% con 0.1 % TFA por 15 min para producir el compuesto del título : ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 – 8.19 (m, 2H), 7.85 – 7.63 (m, 3H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 – 3.73 (m, 8H), 2.18 (s, 3H); LCMS(m/z) 513.4.

Ejemplo 572. 1-(4-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietano-1-ona



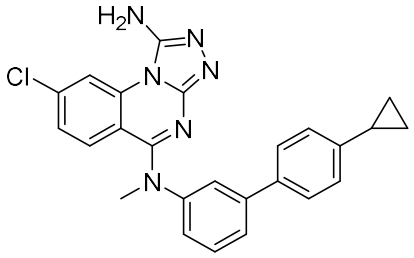
[1953] El compuesto del título se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para preparar Ejemplo 571. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 – 8.15 (m, 2H), 7.86 – 7.61 (m, 3H), 7.52 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 3H), 4.31 (s, 3H), 3.99 – 3.56 (m, 11H); LCMS(m/z) 529.5.

Ejemplo 573. 8-cloro-N-metil-N-(3-(6-(pentafluoro-l6-sulfaneilo)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



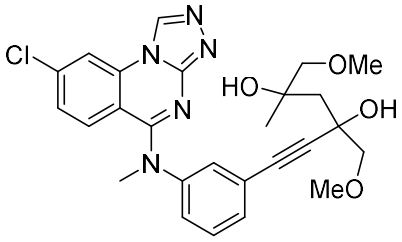
[1954] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 337, excepto que se usó 5-bromo-2-(pentafluoro-λ^6-sulfanil) piridina en vez de 2-bromo-5-ciclopropilopirazina. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 – 8.36 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS(m/z) 513.3.

Ejemplo 574. 8-cloro-N5-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-1,5-diamina



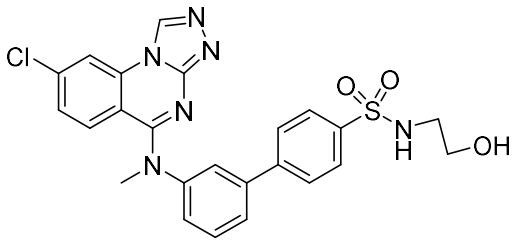
[1955] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para Ejemplo 367. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.07 – 0.98 (m, 2H), 0.76 – 0.65 (m, 2H); LCMS(m/z) 441.3.

Ejemplo 575. 6-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)-1-metoxi-4-(metoximetil)-2-metilohex-5-ino-2,4-diol



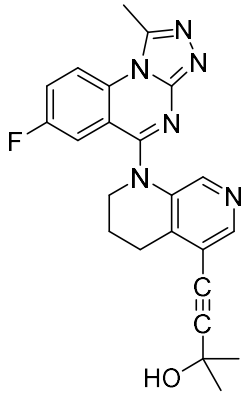
[1956] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 376 usando el Ejemplo308 en vez de Intermediario 364-2 y usando 1-metoxi-4-(metoximetil)-2-metilohex-5-ino-2,4-diol en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.19 (m, 6H), 4.10 – 3.21 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.86 (s, 3H); LCMS(m/z) 510.2.

Ejemplo 576. 3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-N-(2-hidroxietilo)-[1,1'-bifenilo]-4-sulfonamida



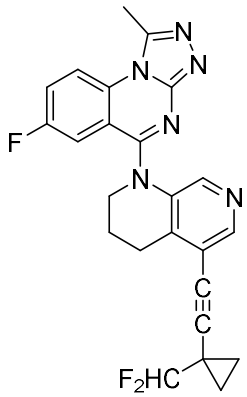
[1957] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para Ejemplo 525. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 3H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 509.1.

Ejemplo 577. 4-(1-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



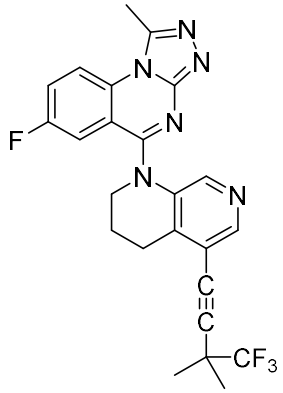
[1958] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 2H), 1.53 (s, 6H); LCMS(m/z) 417.7$[M+H]^+$.

Ejemplo 578. 5-(5-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



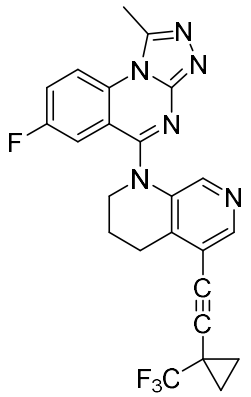
[1959] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-(difluorometil)-1-etinilciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.29 (dq, J = 7.8, 2.7 Hz, 4H); LCMS(m/z) 469.6[M+H]$^+$.

Ejemplo 579. 7-fluoro-1-metil-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



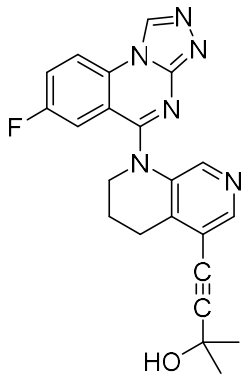
[1960] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-ino en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H). LCMS(m/z) 469.6[M+H]$^+$.

Ejemplo 580. 7-fluoro-1-metil-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



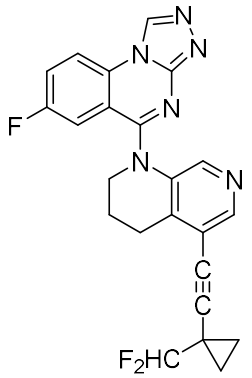
[1961] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (dd, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 9.4, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H). LCMS(m/z) 467.7[M+H]$^+$.

Ejemplo 581. 4-(1-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



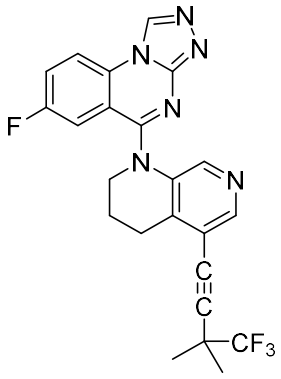
[1962] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (ddd, J = 9.2, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.17 – 3.88 (m, 2H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H). LCMS(m/z) 403.6[M+H]$^+$.

Ejemplo 582. 5-(5-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1963] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-(difluorometil)-1-etinilciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.40 – 1.19 (m, 4H); LCMS(m/z) 435.7$[M+H]^+$.

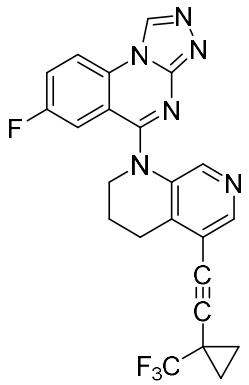
Ejemplo 583. 7-fluoro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1964] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 584, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina, y usando 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-ino en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H),

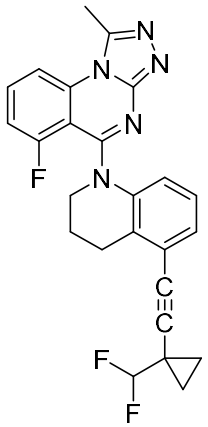
8.22 (s, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 – 2.01 (m, 2H), 1.57 (s, 6H); LCMS(m/z) 455.6[M+H]$^+$.

Ejemplo 584. 7-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1965] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 585, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,7-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (ddd, J = 9.1, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.09 – 3.89 (m, 2H), 2.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.63 – 1.36 (m, 4H); LCMS(m/z) 453.6[M+H]$^+$.

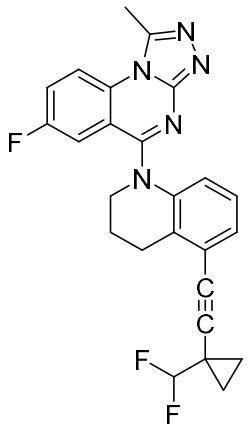
Ejemplo 585. 5-(5-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[1966] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-

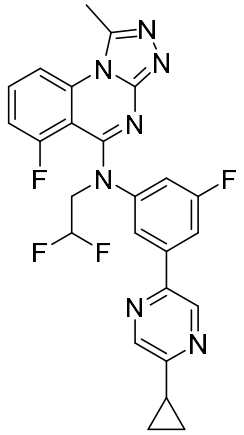
a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-(difluorometil)-1-etinilciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 4.26-3.96 (m, 2H), 3.0-2.7(m, 5H), 2.29 – 1.80 (m, 2H), 1.38 – 1.14 (m, 4H); LCMS(m/z) 448.3$[M+H]^+$.

Ejemplo 586. 5-(5-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



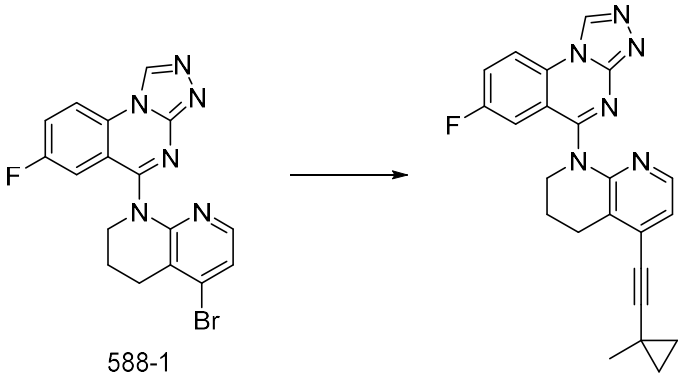
[1967] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-(difluorometil)-1-etinilciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.21 – 2.00 (m, 2H), 1.26 (dt, J = 10.1, 2.8 Hz, 4H). LCMS(m/z) 448.3$[M+H]^+$.

Ejemplo 587. N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1968] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 591, excepto que se usó N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.48 (m, 2H), 7.35 – 6.91 (m, 2H), 6.80 – 6.36 (m, 1H), 4.89 – 4.62 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.23 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.18 – 1.00 (m, 2H), 0.96 (dt, J = 4.6, 3.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 491.1[M+H]$^+$.

Ejemplo 588. 7-fluoro-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

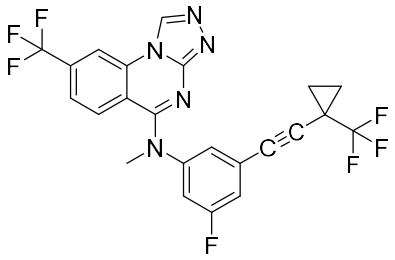


588-1

[1969] Compuesto 588-1 (5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina) fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 498, excepto que se usó 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina en vez de 7-bromo-2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina, y usando 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinae en vez de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina.

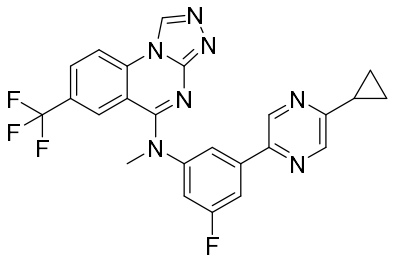
[1970] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó 5-(5-bromo-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-etinil-1-metilociclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.2, 8.3, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.04 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.89 – 0.78 (m, 2H); LCMS(m/z) 399.1[M+H]$^+$.

Ejemplo 589. N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1971] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 421, excepto que se usó N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-N-metil- [1,2,4] triazolo[4,3-a] quinazolina-5-amina, y usando 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano en vez de 2-metilbut-3-in-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.98 – 8.80 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.18 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.45 (dt, J = 6.8, 3.8 Hz, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H). LCMS(m/z) 494.1[M+H]$^+$.

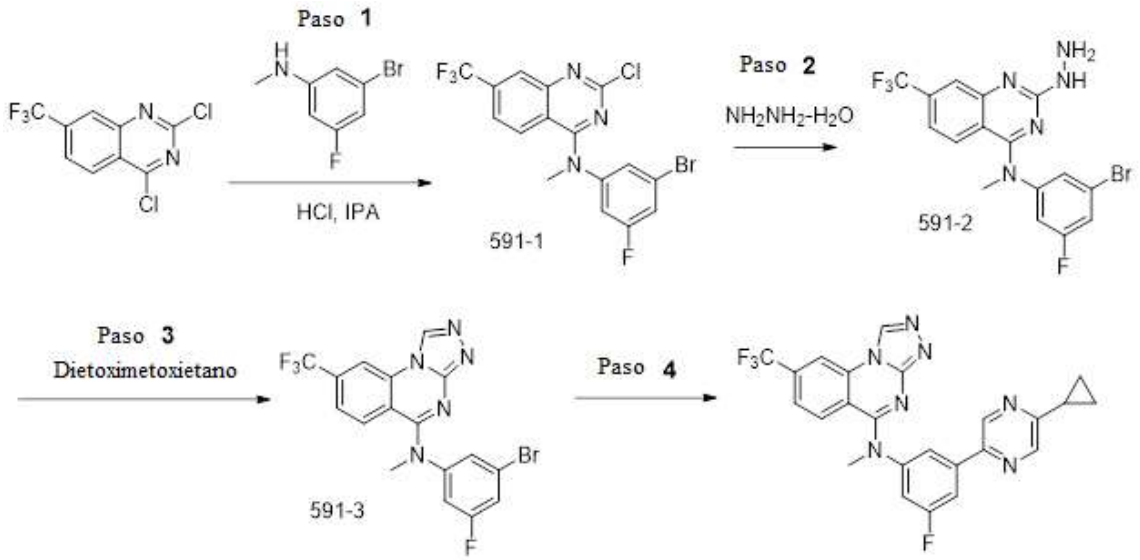
Ejemplo 590. N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1972] El compuesto del título fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 591, excepto que se usó 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)quinazolina en vez de 2,4-dicloro-7-

(trifluorometil)quinazolina. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.8, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.14 – 1.03 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H); LCMS(m/z) 480.1[M+H]$^+$.

Ejemplo 591. N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1973] (Paso 1) Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-cloro-N-metil-7 (trifluorometil)quinazolina-4-amina (Compuesto 591-1). A una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-N-metil-anilina (0 mL, 4.90 mmol) y 2,4-dicloro-7-(trifluorometil)quinazolina (1309 mg, 4.90 mmol) en IPA (7.00 mL) se añadió ácido clorhídrico (37.0 %, 483 mg, 4.90 mmol). La mezcla fue agitada a ta por 16 hr, después de lo cual se filtró el sólido y se lavó con 2 ml de IPA frío. El filtrado se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación. LCMS(m/z) 434.28 [M+H]$^+$.

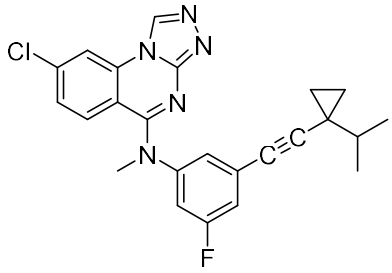
[1974] (Paso 2) Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-hidrazinil-N-metil-7-(trifluorometil)quinazolina-4-amina (Compuesto 591-2). N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-hidrazinil-N-metil-7-(trifluorometil)quinazolina-4-amina fue sintetizada de una manera similar a Compuesto 308-3, excepto que se usó N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-cloro-N-metil-7 (trifluorometil)quinazolina-4-amina en vez de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-metilquinazolina-4-amina (Compuesto 308-2). LCMS(m/z) 430.32.1[M+H]$^+$.

[1975] (Paso 3) Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 591-3). Compuesto 591-3 fue sintetizado de una manera similar aCompuesto 308-3, excepto que se usó N-(3-bromo-5-

fluorofenilo)-2-hidrazinil-N-metil-7-(trifluorometil)quinazolina-4-amina en vez de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-2-hidrazinil-N-metilquinazolina-4-amina. LCMS(m/z) 440.31$[M+H]^+$.

[1976] (Paso 4) Síntesis de N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 591-4). Compuesto 591-4 fue sintetizado de una manera similar a8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo)-7-fluoro-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Ejemplo 595), excepto que se usó N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-metil-8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de 8-cloro-7-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. LCMS(m/z) 480.1$[M+H]^+$.

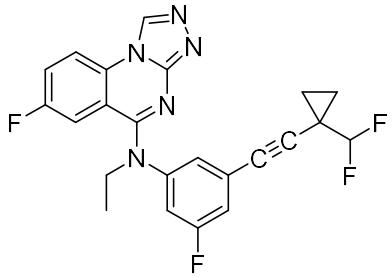
Ejemplo 592. 8-cloro-N-(3-fluoro-5-((1-isopropilciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1977] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 421.

[1978] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.50 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 8.06 – 7.83 (m, 1H), 7.44 (dt, *J* = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 55.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.35 – 1.03 (m, 8H); LCMS(m/z) 434.1.

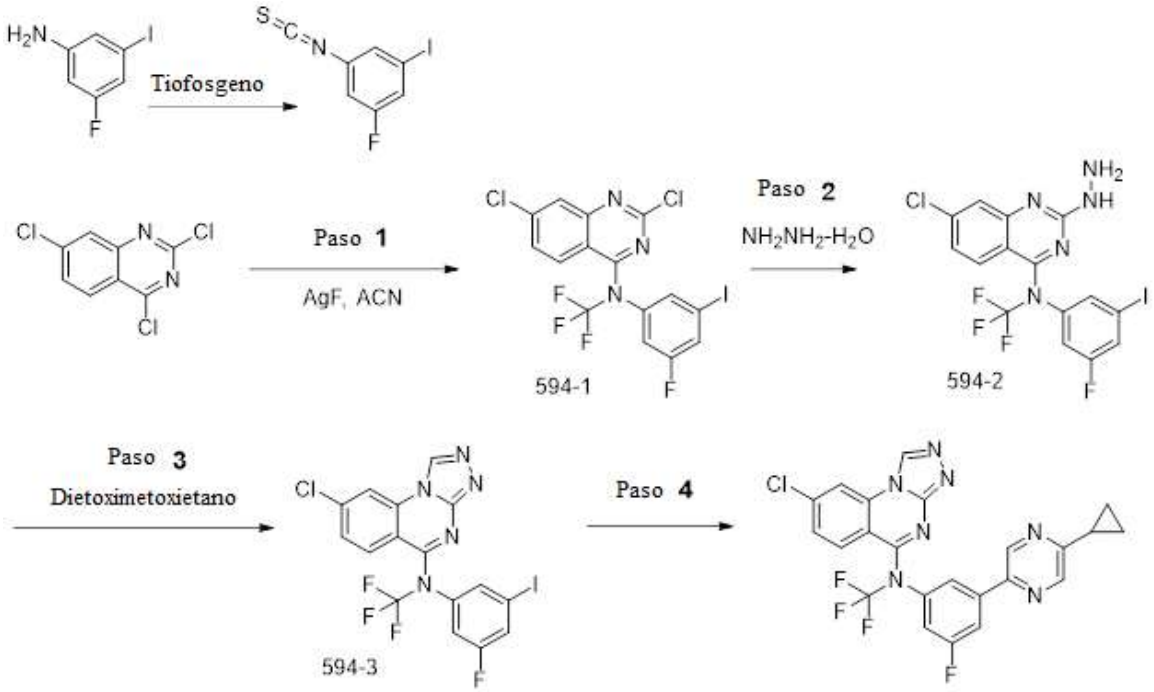
Ejemplo 593. N-(3-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-N-etilo-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1979] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 421.

[1980] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 1H), 7.42 (dt, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.41 – 0.88 (m, 7H); LCMS(m/z) 440.1.

Ejemplo 594. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)-5-fluorofenilo)-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

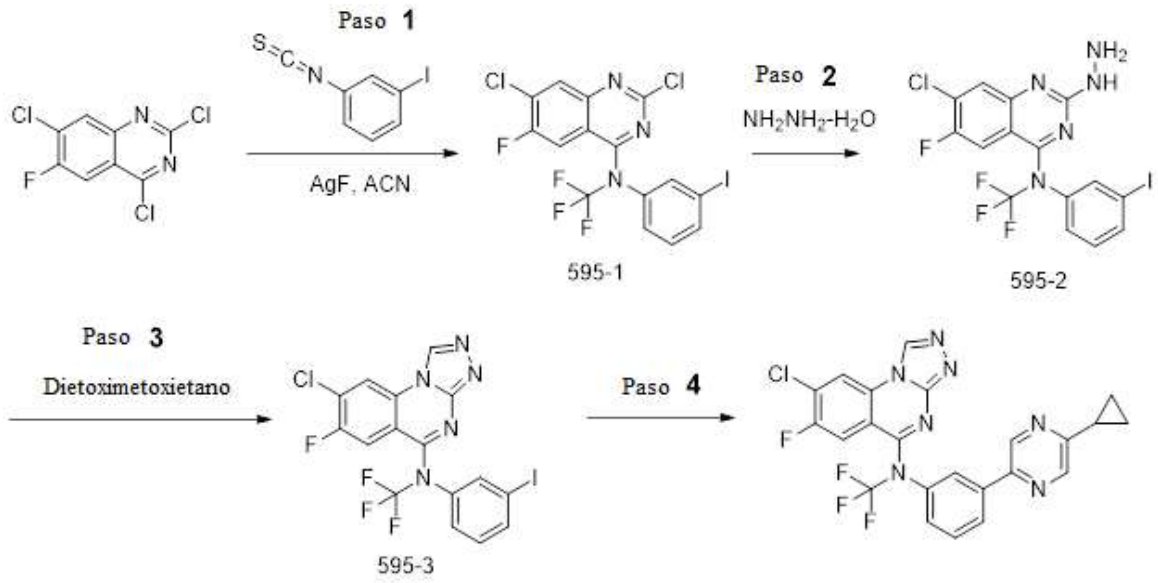


[1981] **Síntesis de 1-fluoro-3-yodo-5-isotiocianatobenceno.** Una solucion de 3-fluoro-5-yodo-anilina (4.0g, 16.9 mmol) y carbonato de sodio (2.68g, 25.3 mmol) en acetona (100 mL) fue agitada en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno.Tiofosgeno (1.94 mL, 25.3 mmol) se añadió se añadió gota a gota durante 30 minutos. La reacción fue agitada 30 minutos adicionales en el baño de hielo antes de retirarlo y dejarlo calentar a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a RT por 1.5 h antes de concentrar a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para eliminar el tiofosgeno residual y para dar el producto deseado.

[1982] Ejemplo 594 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 595, excepto que se usó 1-fluoro-3-yodo-5-isotiocianatobenceno en vez de 1-yodo-3-isotiocianato-benceno, y usando 2,4,7-tricloroquinazolina en lugar de 2,4,7-tricloro-6-fluoro-quinazolina. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.79 – 8.71 (m, 1H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 – 7.94 (m, 3H), 7.76 – 7.54 (m, 2H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 1.02 – 0.92 (m, 2H); LCMS(m/z) 500.1$[M+H]^+$.

Ejemplo 595. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo)-7-fluoro-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[1983] (Paso 1) Síntesis de 2,7-dicloro-6-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-(trifluorometil)quinazolina-4-amina (Compuesto 595-1). Una mezcla de 2,4,7-tricloro-6-fluoro-quinazolina (393 mg, 1.56 mmol), 1-yodo-3-isotiocianato-benceno (400 mg, 1.53 mmol) y fluoruro de plata (I)(972 mg, 7.66 mmol) ie MeCN (12.0 mL) fue agitada vigorosamente a70ºC por 30min. Se viertió en 100 ml de DCM, se filtró a través de celite, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0% to 75% diclorometano en Hexanes) para dar el compuesto595-1. LCMS(m/z) 502.17 $[M+H]^+$.

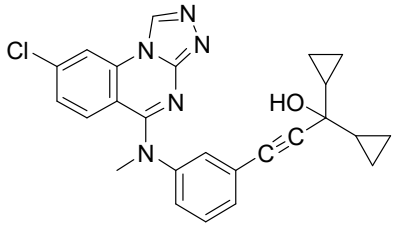
[1984] (Paso 2) Síntesis de 7-cloro-6-fluoro-2-hidrazinil-N-(3-yodofenilo)-N-(trifluorometil)quinazolina-4-amina (Compuesto 595-2). A una mezcla de 2,7-dicloro-6-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-(trifluorometil)quinazolina-4-amina (388 mg, 0.773 mmol) en EtOH (2.61 mL) y THF (1.74 mL) se añadió hidracina (50.0 %, 0.241 mL, 3.86 mmol). La mezcla resultante fue agitada vigorosamente a t.a. por 30min. Agua (5 mL), THF (40 mL), y EtOAc (80 mL) fueron agregados susesivamente. La mezcla se lavó con 4:1 agua:salmuera (2 x 75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo se destiló

azeotrópicamente de THF: tolueno, y se usó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS(m/z) 498.15 $[M+H]^+$.

[1985] (Paso 3) Síntesis de 8-cloro-7-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (Compuesto 595-3). Una mezcla de N-(3-bromofenilo)-7-cloro-6-fluoro-2-hidrazino-N-(trifluorometil)quinazolina-4-amina (385 mg, 0.854 mmol) en dietoximetoxietano(6.17 mL, 37.1 mmol), se agitó vigorosamente a 160 °C por 60 min, se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0% to 20% EtOAc en DCM) para dar el compuesto595-3. LCMS(m/z) 507.90 $[M+H]^+$.

[1986] (Paso 4) Síntesis de 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo)-7-fluoro-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. A una solución de 8-cloro-7-fluoro-N-(3-yodofenilo)-N-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (30.0 mg, 0.0591 mmol) se añadió tributil- (5-ciclopropilopirazina-2-il) estannano (27.3 mg, 0.0668 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (6.83 mg, 0.00591 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 12h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y agua (5 mL) secuencialmente. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.24 (tt, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 1.04 – 0.90 (m, 2H). LCMS(m/z) 500.10 $[M+H]^+$.

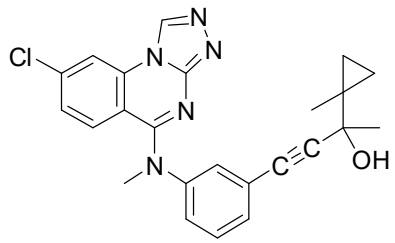
Ejemplo 596. 3-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-1,1-diciclopropilo-prop-2-in-1-ol



[1987] 1,1-Diciclopropiloprop-2-in-1-ol (52% pureza por peso, 20 µL, 61 µmol) se añadió a una mezcla vigorosamente agitada del Ejemplo 308 (7.0 mg, 18 µmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (4.6 mg, 6.3 µmol), trietilamina (63 µL, 450 µmol), y bromuro de zinc (20.3 mg, 90.1 µmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (0.5 mL). La mezcla

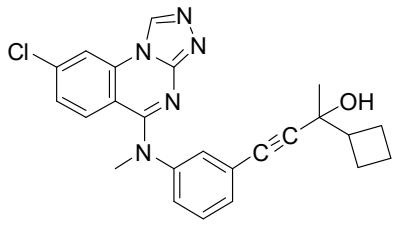
de reacción se selló y se calentó a 110 °C. Después de 20 min, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua). Acetato de etilo (10 mL), agua (5 mL), y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL) se agregaron secuencialmente. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro , se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.47 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.71 – 0.59 (m, 2H), 0.59 – 0.40 (m, 6H); LCMS(m/z) 444.1.

Ejemplo 597. 4-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2-(1-metilociclopropilo)but-3-in-2-ol



[1988] Ejemplo 597 fue preparado de una manera similar a Ejemplo 596, usando 2-(1-metilociclopropilo)but-3-in-2-ol en vez de 1,1-diciclopropiloprop-2-in-1-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.95 – 0.76 (m, 2H), 0.29 (q, J = 2.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 432.2.

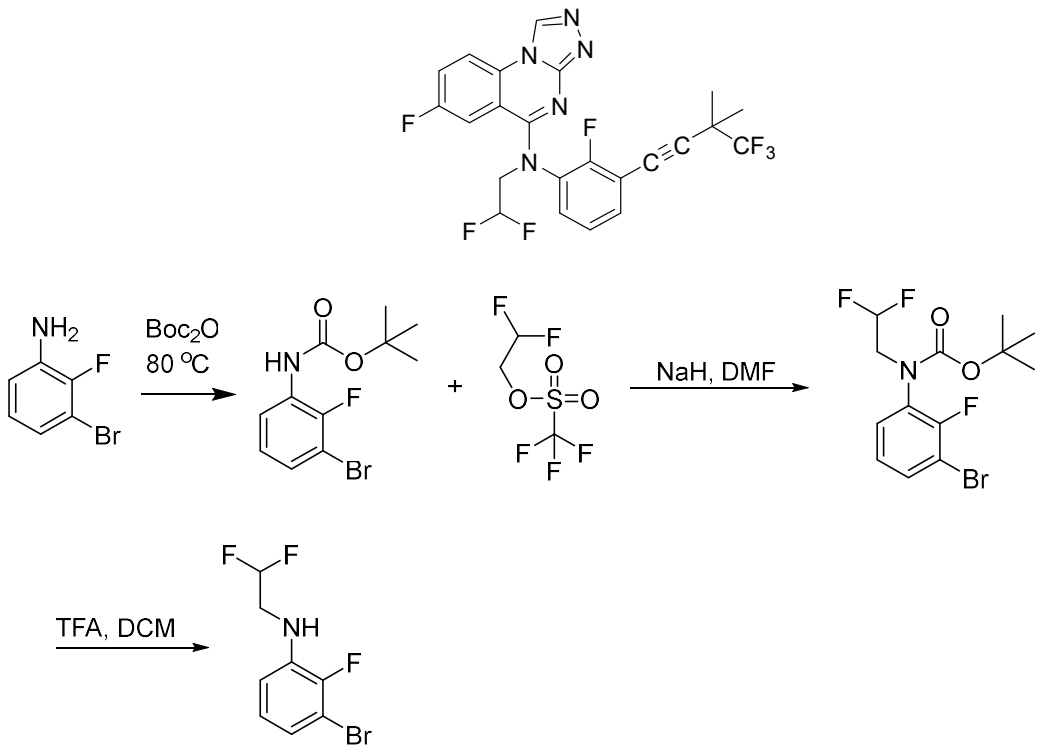
Ejemplo 598. 4-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]-2-ciclobutilo-but-3-in-2-ol



[1989] Ejemplo 598 fue preparado de una manera similar a Ejemplo 596, usando 2-ciclobutilobut-3-in-2-ol en vez de 1,1-diciclopropiloprop-2-in-1-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.98 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.83 (s,

1H), 1.66 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 – 1.29 (m, 1H), 1.01 – 0.88 (m, 2H); LCMS(m/z) 432.2.

Ejemplo 599. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

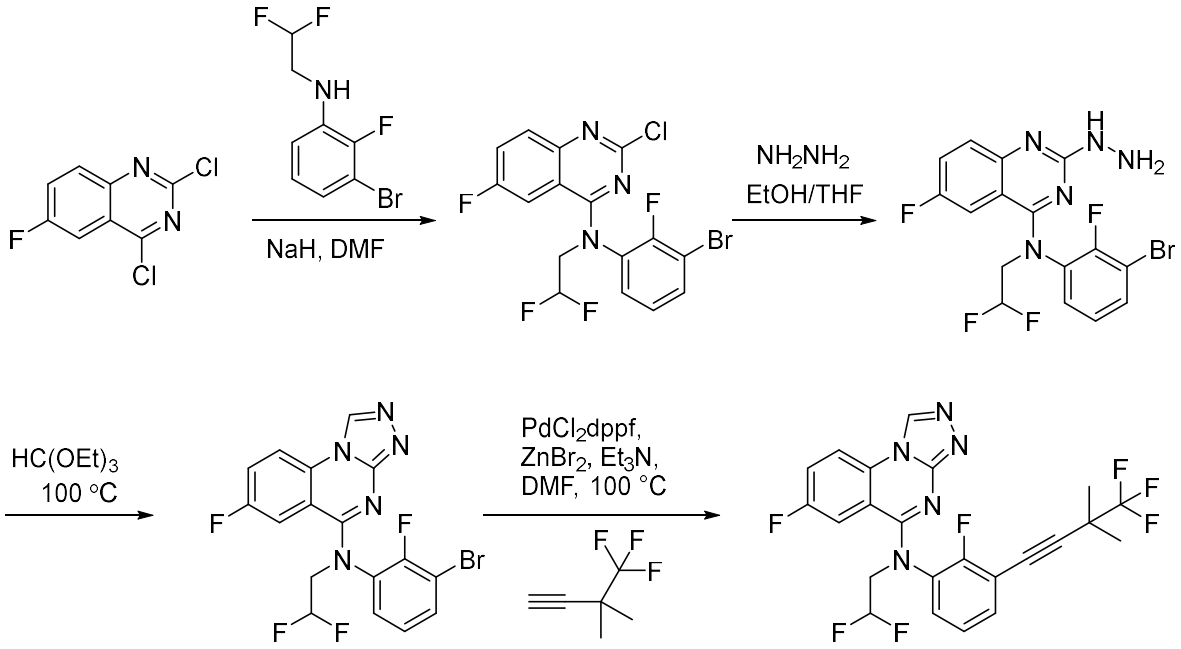


[1990] Síntesis de (3-bromo-2-fluorofenilo)carbamato de terc-butilo: 3-bromo-2-fluoro-anilina (0.0105 mol) se agregó a un vial seguido de dicarbonato de di-terc-butilo(0.0210 mol) y se calentó a 80 ºC sin dejar de remover durante 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (hexanos a 15% EtOAc en hexanos): MS (m/z) 290.129 $[M+H]^+$.

[1991] Síntesis de (3-bromo-2-fluorofenilo)(2,2-difluoroetilo)carbamato de terc-butilo: (3-bromo-2-fluorofenilo)carbamato de terc-butilo (0.00276 mol) se añadió a un viar y se disolvió en DMF (9.5 mL) y se enfrió a 0 ºC. Hidruro de sodio (60%, 0.00551 mol) se adicionó a la solución y se dejó agitar por 30 minutos. 2,2-difluoroetilo trifluorometanosulfonato (0.00331 mol) se añade y la solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Reacción es apagada con solución de cloruro de amonio, vertida en agua, extraída con EtOAc, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se concentró y llevó a desprotección. MS (m/z) 354.163 $[M+H]^+$.

[1992] Síntesis de 3-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)-2-fluoroanilina: (3-bromo-2-fluorofenilo)(2,2-difluoroetilo)carbamato de terc-butilo (0.00270 mol) se disuelve en

DCM(12mL) y ácido trifluoroacético (99%, 5mL) se agrega. La reacción se agita a temperatura ambiente por 30 minutos, concentra, y disuelve en EtOAc. Esta solución se lava luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y concentró para proporcionar la anilina del título. MS (m/z) 254.242 $[M+H]^+$.



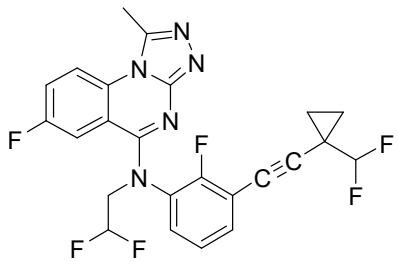
[1993] Síntesis de N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoroquinazolina-4-amina: A una solución de 3-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)-2-fluoro-anilina (0.92 mmol) en DMF (3.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (1.01 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-6-fluoro-quinazolina (1.01 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 16 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se terminó con unas pocas gotas de una solución de sat. NH_4Cl (acuoso) y se agitó hasta que el sólido cayó sólido. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexanos: éter dietílico 4: 1 y se secó al vacío y se utilizó sin purificación adicional: MS (m/z) 434.391 $[M+H]^+$.

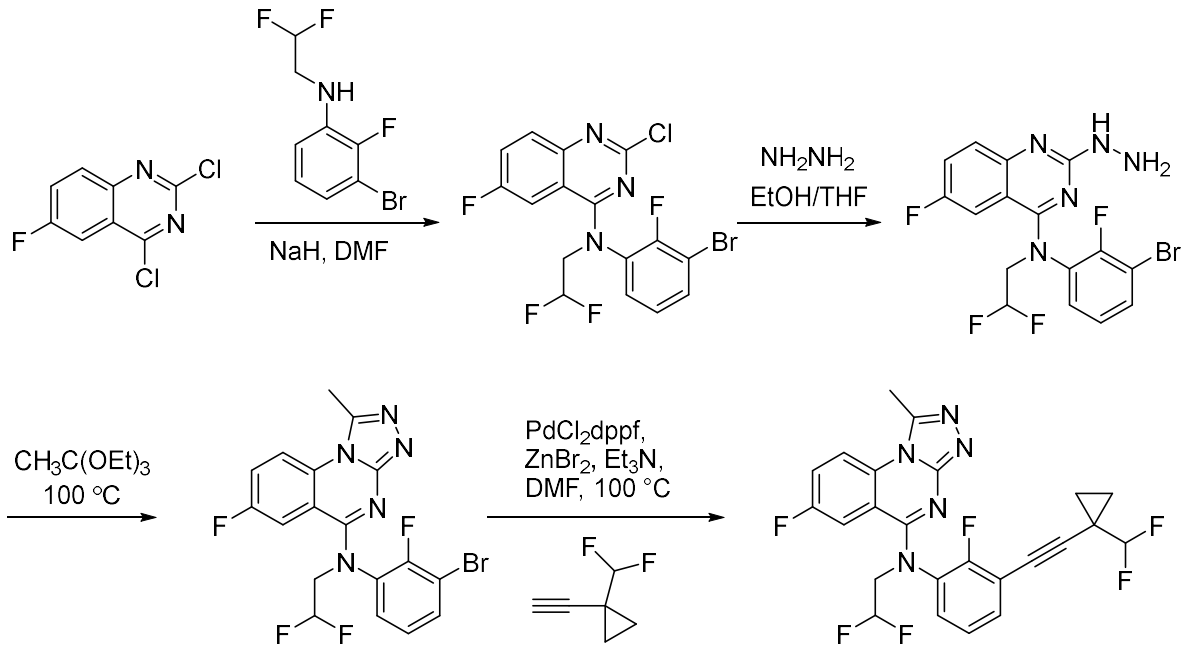
[1994] Síntesis de N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-2-hidrazinilquinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-quinazolina-4-amina (0.658 mmol) en THF(3.5 mL) y etanol(3.5 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (7.9 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar, la reacción fue diluida con EA y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. MS (m/z) 430.198 $[M+H]^+$.

[1995] Síntesis de N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-2-hidrazino-quinazolina-4-amina (0.604 mmol) y ortoformiato de trietilo (22.5 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos:éter dietílico (4:1) y se secó a vacío para proporcionar el producto. MS (m/z) 443.307 $[M+H]^+$.

[1996] Síntesis de N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (0.0606 mmol), bromuro de zinc (0.303 mmol), dicloruro de (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (0.00303 mmol), y trietilamina (0.303 mmol) en DMF (0.70 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino (0.00728 mol) se adicionó luego y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y NH_4Cl (acuoso) sat. fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas fueron se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.2, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 6.60 (tt, J = 55.9, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (td, J = 13.8, 4.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H); MS (m/z) 497.969 $[M+H]^+$.

Ejemplo 600. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina





[1997] Síntesis de N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoroquinazolina-4-amina: A una solución de 3-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)-2-fluoro-anilina (0.92 mmol) en DMF (3.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (1.01 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-6-fluoro-quinazolina (1.01 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por16 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con unas gotas de una solución de sat. NH_4Cl (acuoso) y se revilvió hasta que el sólido precipito. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexanos:éter dietílico 4:1 y secado al vacío y se utilizó sin más purificación. MS (m/z) 434.391 $[M+H]^+$.

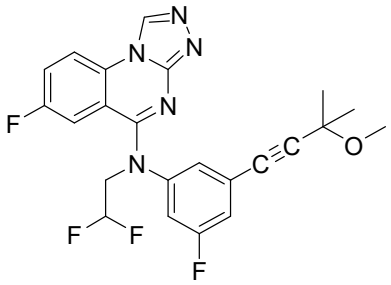
[1998] Síntesis de N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-2-hidrazinilquinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-quinazolina-4-amina (0.658 mmol) en THF(3.5 mL) y etanol(3.5 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (7.9 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EA y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. MS (m/z) 430.198 $[M+H]^+$.

[1999] Síntesis de N-(3-bromo-2-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-2-hidrazino-quinazolina-4-amina (0.818 mmol) y ortoacetato de trietilo (27.5 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto

crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos:éter dietílico (4:1) y se secó a vacío para proporcionar el producto. MS (m/z) 457.52 $[M+H]^+$.

[2000] Síntesis de N-(2,2-difluoroetilo)-N-[3-[2-[1-(difluorometil)ciclopropilo]etinil]-2-fluoro-fenilo]-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (0.0550 mmol), bromuro de zinc (0.275 mmol), dicloruro (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (0.00275 mmol), y trietilamina (0.275 mmol) en DMF (0.70 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 1-(Difluorometil)-1-etinil-ciclopropano (0.00660 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 9.4, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.76 – 6.44 (m, 1H), 5.74 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 13.9, 4.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.26 – 1.15 (m, 4H); MS (m/z) 491.866 $[M+H]^+$.

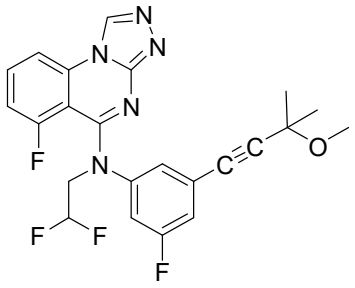
Ejemplo 601. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2001] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en Ejemplo 599.

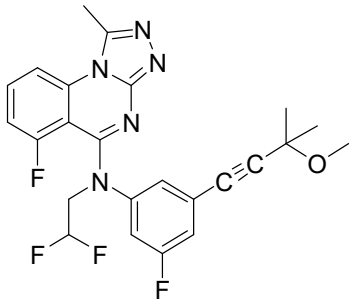
[2002] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 9.2, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.73 – 6.39 (m, 1H), 4.58 (td, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); MS (m/z) 458.175 $[M+H]^+$.

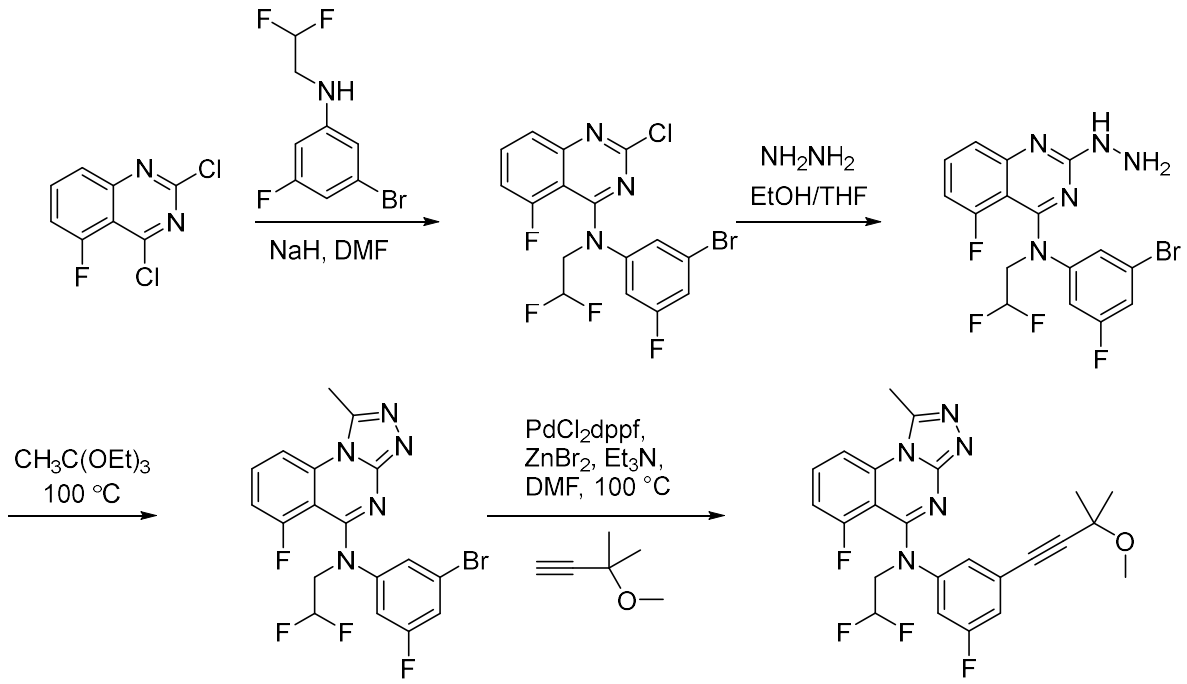
Ejemplo 602. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2003] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en Ejemplo 603 usando ortoformiato de trietilo en vez de ortoacetato de trietilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 – 6.36 (m, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); MS (m/z) 458.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 603. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-[3-fluoro-5-(3-metoxi-3-metil-but-1-ynyl)fenilo]-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina





[2004] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoroquinazolina-4-amina: A una solución de 3-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoroanilina (1.97 mmol) en DMF (3.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (2.36 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-5-fluoro-quinazolina (1.97 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 16 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con unas gotas de una solución de sat. NH_4Cl (acuoso) y se agitó hasta que el sólido precipitó. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexanos:éter dietílico 4:1 y secado al vacío y se utilizó sin más purificación. MS (m/z) 436.340 $[M+H]^+$.

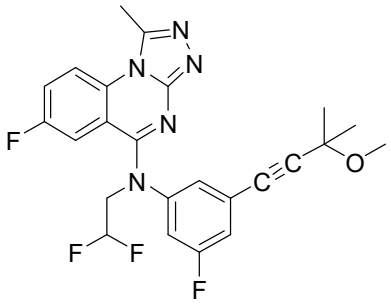
[2005] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-2-hidrazinilquinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromo-2-fluoro-fenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-quinazolina-4-amina (1.27 mmol) en THF(3.5 mL) y etanol(3.5 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (15.2 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EA y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. MS (m/z) 433.134 $[M+H]^+$.

[2006] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-2-hidrazinilquinazolina-4-amina (0.604 mmol) y ortoacetato de trietilo (22.5 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura

ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos fueron recolectados. MS (m/z) 457.360 $[M+H]^+$.

[2007] Síntesis de N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-[3-fluoro-5-(3-metoxi-3-metil-but-1-ynyl)fenilo]-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (0.00568 mmol), bromuro de zinc (0.284 mmol), dicloruro de (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (0.00284 mmol), y trietilamina (0.284 mmol) en DMF (0.70 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 3-metoxi-3-metil-but-1-ino (0.170 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas fueron se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.35 (m, 1H), 4.65 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); MS (m/z) 472.2 $[M+H]^+$.

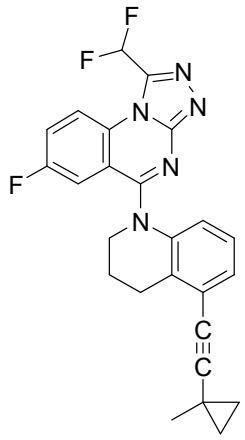
Ejemplo 604. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-(3-metoxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2008] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 600.

[2009] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (dd, J = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.75 – 6.37 (m, 1H), 4.60 (td, J = 14.5, 14.0, 3.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); MS (m/z) 472.2 $[M+H]^+$.

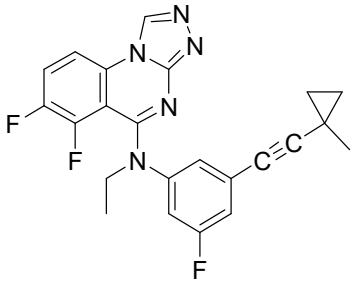
Ejemplo 605. 1-(difluorometil)-7-fluoro-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

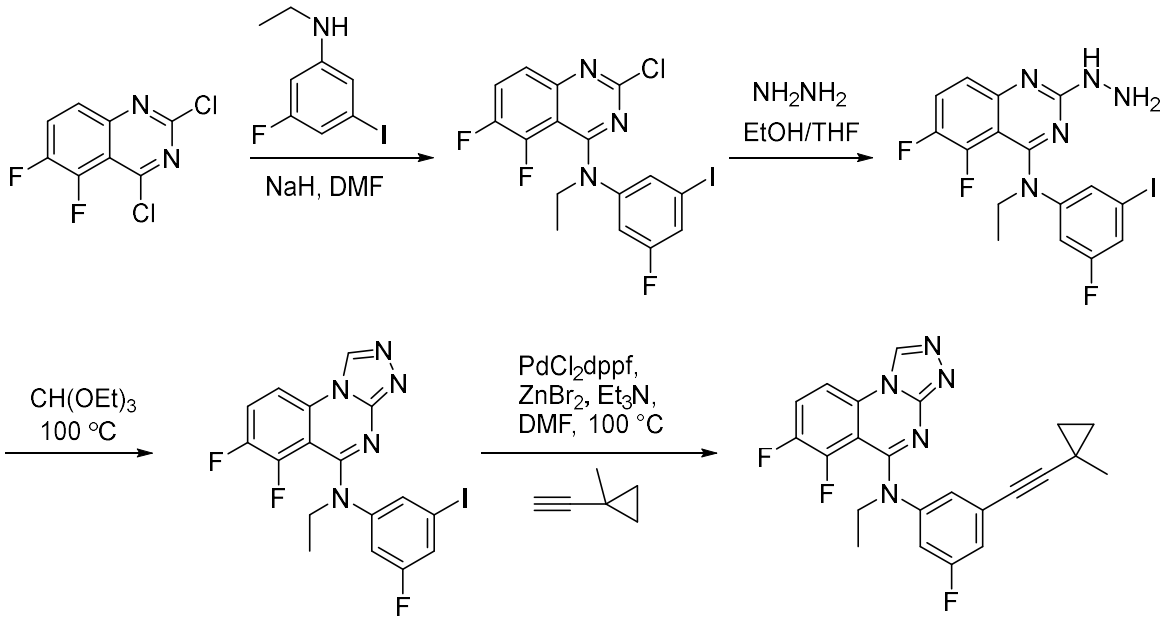


[2010] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 713.

[2011] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.21 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.77 (d, J = 51.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.00 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.80 (q, J = 4.1 Hz, 2H); MS (m/z) 448.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 606. N-etilo-6,7-difluoro-N-[3-fluoro-5-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina





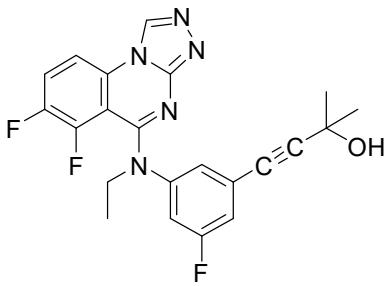
[2012] Síntesis de 2-cloro-N-etilo-5,6-difluoro-N-(3-fluoro-5-yodofenilo)quinazolina-4-amina: A una solución de N-etilo-3-fluoro-5-yodoanilina (1.40 mmol) en DMF (3.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (1.53 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-5,6-difluoroquinazolina (1.28 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 16 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con unas gotas de una solución de sat. NH_4Cl (acuoso) y se agitó hasta que el sólido precipitó. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexanos:éter dietílico 4:1 y secado al vacío y se utilizó sin más purificación. MS (m/z) 466.285 $[M+H]^+$.

[2013] Síntesis de N-etilo-5,6-difluoro-N-(3-fluoro-5-yodofenilo)-2-hidrazinilquinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-yodo-5-fluorofenilo)-2-cloro-N-etilo-5,6-difluoroquinazolina-4-amina (0.597 mmol) en THF(3.5 mL) y etanol(3.5 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (5.97 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EA y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. MS (m/z) 461.688 $[M+H]^+$.

[2014] Síntesis de N-etilo-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-yodo-fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-yodo-5-fluorofenilo)-N-etilo-5,6-difluoro-2-hidrazinilquinazolina-4-amina (0.603 mmol) y ortoformiato de trietilo (7.24 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos fueron recolectados. MS (m/z) 471.728 $[M+H]^+$.

[2015] Síntesis de N-etilo-6,7-difluoro-N-[3-fluoro-5-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: N-(3-yodo-5-fluorofenilo)-N-etilo-6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (0.107 mmol), bromuro de zinc (0.533 mmol), dicloruro de (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (0.0107 mmol), y trietilamina (2.13 mmol) en DMF (0.70 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 1-etinil-1-metil-ciclopropano (0.6398 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas fueron se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 8.21 – 8.08 (m, 1H), 7.19 (dt, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 4.1 Hz, 2H); MS (m/z) 422.1 $[M+H]^+$.

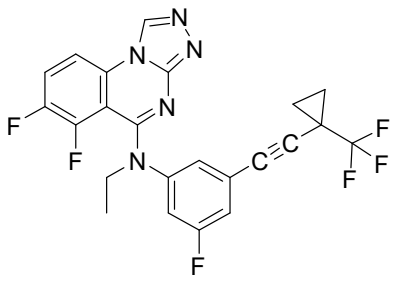
Ejemplo 607. 4-(3-((6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(etilo)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2016] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 606.

[2017] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 8.16 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.18 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z) 426.1 $[M+H]^+$.

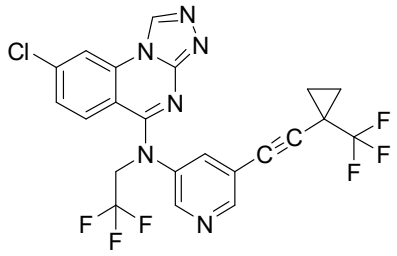
Ejemplo 608. N-etilo-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



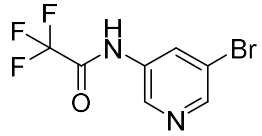
[2018] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 606.

[2019] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.32 – 8.26 (m, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 2H), 1.39 – 1.34 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z) 476.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 609. 8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

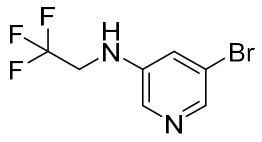


[2020] (Paso 1) Síntesis de N-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



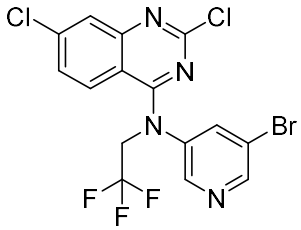
[2021] Una solucion de 5-bromopiridin-3-amina (5.00 g, 28.9 mmol) y hidrato HOBt (4.87 g, 31.8 mmol) en DCM (150 mL) fue tratado con TFA (2.21 mL, 28.9 mmol) seguido de DIPEA (5.54 mL, 31.8 mmol) y EDC clorhidrato (6.09 g, 31.8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a TA. Una solución acuosa de HCl (1 M) se añadió con agitación, y La suspensión resultante se filtró. Las capas filtradas se separaron, y la capa orgánica se lavó con sat. NaHCO3 acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS(m/z) 268.9 $[M+H]^+$.

[2022] (Paso 2) Síntesis de 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)piridin-3-amina



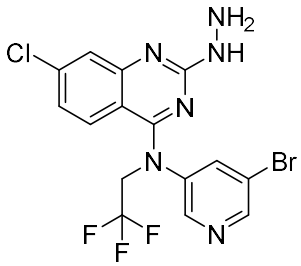
[2023] Una solucion de N-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (2.17 g, 8.07 mmol) en THF(21 mL) bajo N_2 fue tratado con BH_3•THF (20.2 mL, solución 1.0 M en THF, 20.2 mmol). La mezcla resultante fue agitada a en reflujo por 3 h. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente , y se apagó cuidadosamente por adición gota a gota de MeOH (20 mL). La mezcla luego se calentó a reflujo durante 1 hora más, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío.El residuo resultante fue se purificaron por cromatografía en gel de sílice.(0 to 55% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 255.3 $[M+H]^+$.

[2024] (Paso 3) Síntesis de N-(5-bromopiridin-3-il)-2,7-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina



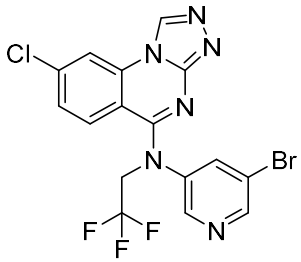
[2025] Una solucion de 5-bromo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)piridin-3-amina (353 mg, 1.38 mmol) en DMF (2.0 mL) fue tratado con NaH (60% dispersión en aceite mineral , 63.6 mg, 1.66 mmol) a 0 °C. Después de agitar por 30 min, 2,4,7-tricloroquinazolina (323 mg, 1.38 mmol) se añadió en una sola porción, y la mezcla de reacción fue calentada a TA con agitación. Después de 2 h, la mezcla de reacción fue diluida cuidadosamente con agua y se extrajó con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces mas con agua, luego se concentró al vacío.El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice.(0 to 20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 251.3 $[M+H]^+$.

[2026] (Paso 4) Síntesis de N-(5-bromopiridin-3-il)-7-cloro-2-hidrazineilo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina



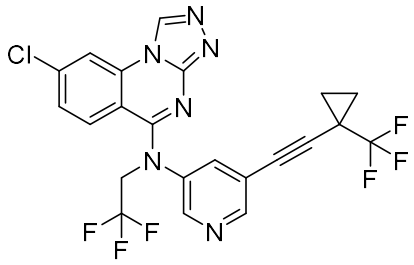
[2027] Una solucion de N-(5-bromopiridin-3-il)-2,7-dicloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina (279 mg, 617 umol) en THF(2.0 mL) y EtOH (2.0 mL) fue tratado con hidracina (192 uL, 3.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA, luego se dilyó con EtOAc y se lavó con 4:1 agua/salmuera. La capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío.El residuo se coevaporó con PhMe para proporcionar el producto deseado, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS(m/z) 447.4 $[M+H]^+$.

[2028] (Paso 5) Síntesis de N-(5-bromopiridin-3-il)-8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2029] Una suspensión de N-(5-bromopiridin-3-il)-7-cloro-2-hidrazineilo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina (200 mg, 447 umol) en ortoformiato de trietilo (3.23 mL, 19.4 mmol) fue agitada a 130 °C por 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se concentró al vacío.El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice.(0 to 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 457.4 $[M+H]^+$.

[2030] (Paso 6) Síntesis de 8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

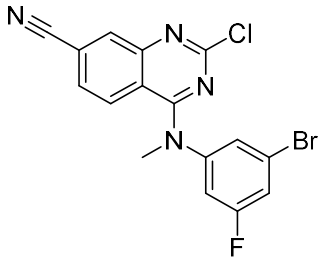


[2031] Una suspensión de N-(5-bromopiridin-3-il)-8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (30 mg, 66 umol), bromuro de zinc (74 mg, 328 umol), $Pd(dppf)Cl_2$ (9.3 mg, 13 umol), y trietilamina (183 uL, 1.31 mmol) en DMF (2.0 mL) se roció con N_2 durante 1 minuto, luego 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (13 mg, 98 umol) se añadió. El vial se sello rápidamente y la mezcla fue agitada vigorosamente a100 °C por 5 min, luego enfriado inmediatamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y 4:1 agua/salmuera, luego se filtró a través de Celite. Las capas filtradas se separaron , y

la capa orgánica se lavo dos veces mas con 4:1 agua/salmuera, seguido por salmuera. La capa orgánica fue luego y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 – 8.47 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 4H); LCMS(m/z) 511.1 $[M+H]^+$.

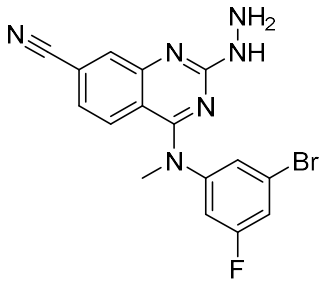
Ejemplo 610. 5-((3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo

[2032] (Paso 1) Síntesis de 4-((3-bromo-5-fluorofenilo)(metil)amino)-2-cloroquinazolina-7-carbonitrilo



[2033] A una suspensión de 2,4-dicloroquinazolina-7-carbonitrilo (483 mg, 2.17 mmol) y 3-bromo-5-fluoro-N-metilanilina (400 mg, 1.96 mmol) en 2-propanol (3.0 mL) se añadió conc. HCl (37%, 164 uL, 1.96 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se recogieron los precipitados y se lavó con 2-propanol para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin más purificación. LCMS(m/z) 391.3 $[M+H]^+$.

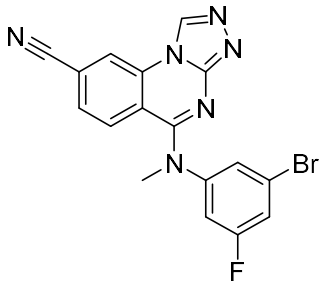
[2034] (Paso 2) Síntesis de 4-((3-bromo-5-fluorofenilo)(metil)amino)-2-hidrazineiloquinazolina-7-carbonitrilo



[2035] A una solución de 4-((3-bromo-5-fluorofenilo)(metil)amino)-2-cloroquinazolina-7-carbonitrilo (181 mg, 0.462mmol) en THF(3 mL) y EtOH (5 mL) se añadió hidrato de hidrazina (0.294 mL, 9.24 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, lavado sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre Na2SO4. La capa

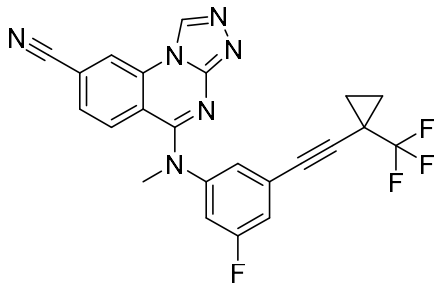
orgánica se concentró al vacío para dar el producto deseado, que se utilizó para el siguiente paso sin más purificación. LCMS(m/z) 387.3 $[M+H]^+$.

[2036] (Paso 3) Síntesis de 5-((3-bromo-5-fluorofenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo



[2037] Una mezcla de 4-((3-bromo-5-fluorofenilo)(metil)amino)-2-hidrazineiloquinazolina-7-carbonitrilo (179 mg, 0.462 mmol) y ortoformiato de trietilo (4.0 mL, 24 mmol) fue agitada a 120 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOAc; 0 to 40%), seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado. LCMS(m/z) 397.2 $[M+H]^+$.

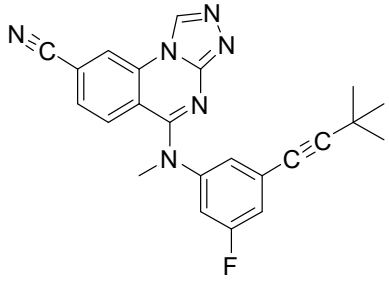
[2038] (Paso 4) Síntesis de 5-((3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo



[2039] Una suspensión de 5-((3-bromo-5-fluorofenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo (30 mg, 60 umol), bromuro de zinc (68 mg, 302 umol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8.6 mg, 12 umol), y trietilamina (169 uL, 1.21 mmol) en NMP (2.0 mL) se roció con N2 durante 1 minuto, luego 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (32 mg, 24 umol) se añadió. El vial fue rápidamente sellado y la mezcla fue agitada vigorosamente a 100 °C por 20 min, luego se enfrió inmediatamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extrajó 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas were se concentraron al vacío , y el residuo resultante se purificaron por cromatografía en gel de sílice.(0 to 20% de una solución premezclada de EtOAc / MeOH 4: 1 como disolvente polar, con DCM como disolvente no polar). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío , y el

residuo resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el producto deseado: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.47 – 1.33 (m, 4H); LCMS(m/z) 451.1 $[M+H]^+$.

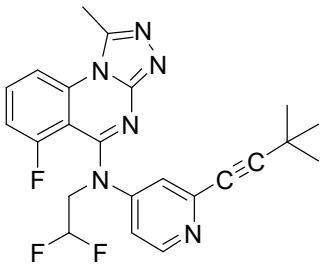
Ejemplo 611. 5-((3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-carbonitrilo

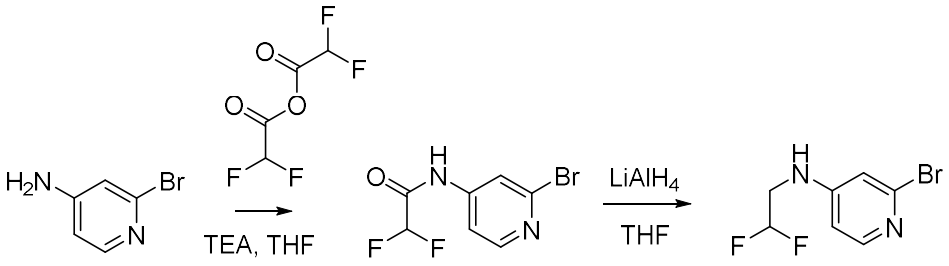


[2040] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 610.

[2041] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); LCMS(m/z) 451.1 $[M+H]^+$.

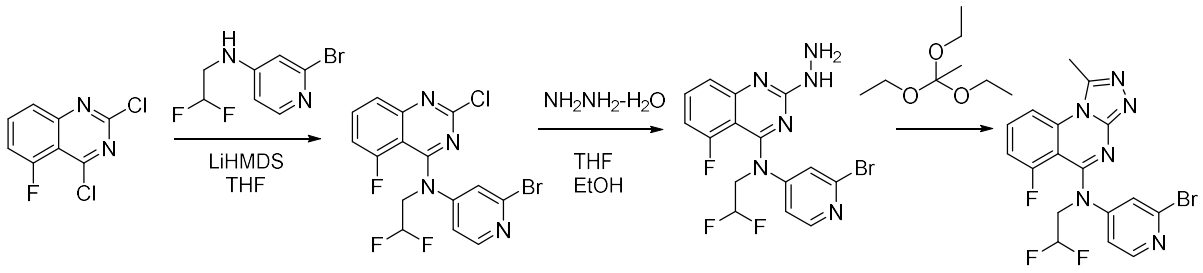
Ejemplo 612. N-(2,2-difluoroetilo)-N-(2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)piridin-4-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina





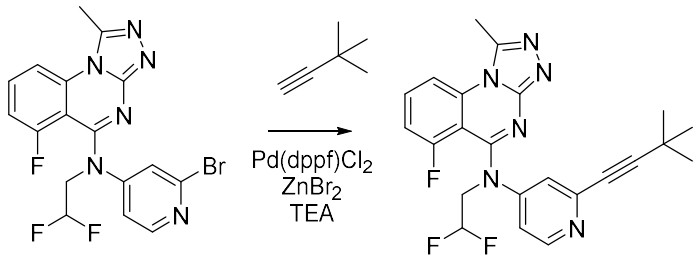
[2042] Síntesis de N-(2-bromopiridin-4-il)-2,2-difluoroacetamida: A una solución de 2-bromopiridin-4-amina (9.1 g, 52.6 mmol) en THF seco (20 mL) bajo argón se añadió TEA (8.36 mL, 57.9 mmol) y gota a gota Anhídrido 2,2-difluoroacético (10.1 g, 57.9 mmol). La solución fue agitada atemperatura ambiente durante 3 h. La reacción se vertió en hielo agua, basificado con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y luego extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, se concentró y secó al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

[2043] Síntesis de 2-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)piridin-4-amina: Una solucion de $LiAlH_4$ en THF(1M, 52.6mmol) se añadió en porciones a una solución de Anhídrido 2,2-difluoroacético (12 g, 47.8 mmol) en THF(40ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min a 0 °C la mezcla de reacción se le permitió alcanzar temperatura ambiente y se continuó agitando durante 6 h. La mezcla fue apagada con agua a 0 °C y se extrajó con acetato de etilo. La fase acuosa se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (Hexanos: Acetato de etilo 3:1) para dar 2-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)piridin-4-amina.



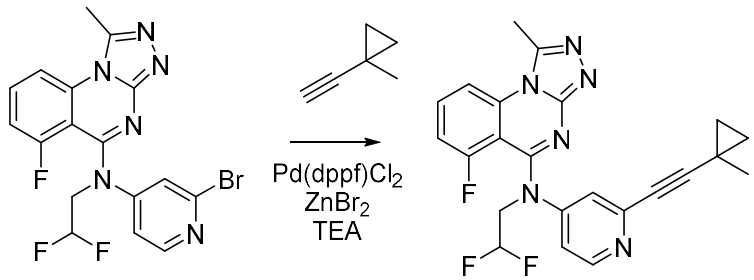
[2044] Síntesis de N-(2-bromopiridin-4-il)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoroquinazolina-4-amina: Una solucion de 2,4-dicloro-5-fluoroquinazolina (500 mg, 2.3 mmol) en THF(5 ml) t -20 C fueron agregados 2-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)piridin-4-amina (573 mg, 2.42 mmol) y LiHMDS en THF(1.0 M, 2.53 ml, 1.1 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a -20 °C. Agua y acetato de etilo fueron agregados a la mezcla y la fase orgánica fue secada sobre $MgSO_4$ y evaporada a presión reducida. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

[2045] Síntesis de N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-2-hidrazineiloquinazolina-4-amina y N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: La sintesis de estos compuestos se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar el Ejemplo 249 usando 1,1,1-trietoximetano en vez de trietoximetano.



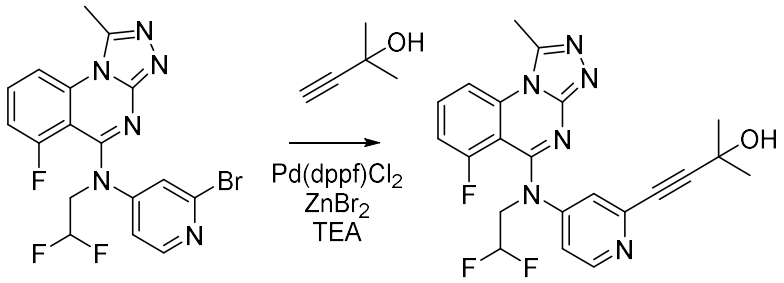
[2046] Síntesis de N-(2,2-difluoroetilo)-N-(2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)piridin-4-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (19.0 mg, 0.044 mmol), 3,3-dimetilbut-1-ino (3.9 mg, 0.048 mmol, 1.1 equiv.), TEA (0.1 ml, 0.86 mmol, 20 equiv.), bromuro de zinc (41.3 mg, 0.2 mmol, 5 equiv.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (9.15 mg, 0.013 mmol, 0.3 equiv.) se calentaron en DMF (2 mL) a 100 °C por 10 min. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar N-(2,2-difluoroetilo)-N-(2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)piridin-4-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.00 (m, 1H), 7.37 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.33 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 2H), 1.38 – 1.13 (m, 9H). LCMS(m/z) 439.18.

Ejemplo 613. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-N-(2-((1-metilociclopropilo)etinil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



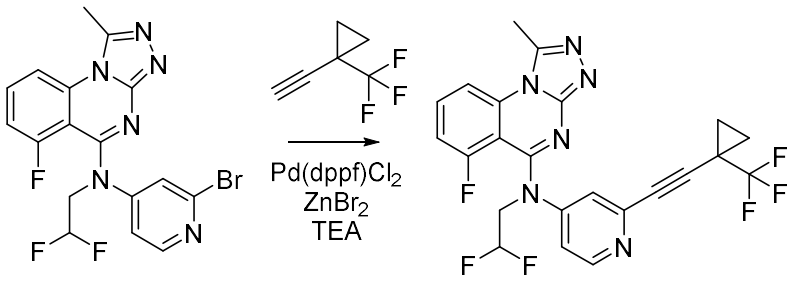
[2047] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 612, excepto que se usó 1-etinil-1-metilociclopropano en vez de 3,3-dimetilbut-1-ino en el paso de acoplamiento con N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (td, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.8, 3.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 2H). LCMS(m/z) 437.16.

Ejemplo 614. 4-(4-((2,2-difluoroetilo)(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)piridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



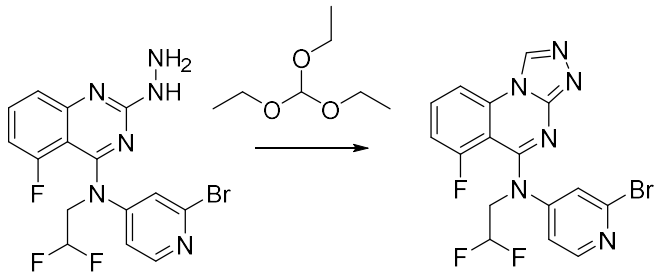
[2048] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 612, excepto que se usó 2-metilbut-3-in-2-ol en vez de 3,3-dimetilbut-1-ino en el paso de acoplamiento con N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (td, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.43 (tt, J = 54.9, 3.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.65 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). LCMS(m/z) 441.16.

Ejemplo 615. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-N-(2-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

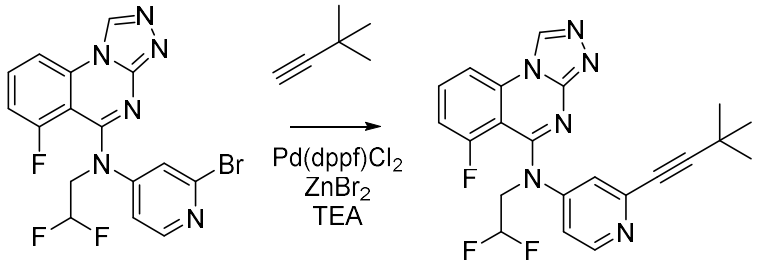


[2049] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 612, excepto que se usó 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano en vez de 3,3-dimetilbut-1-ino en el paso de acoplamiento con N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (td, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 12.0, 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (tt, J = 54.9, 3.6 Hz, 1H), 4.82 – 4.65 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.60 – 1.37 (m, 4H). LCMS(m/z) 491.22.

Ejemplo 616. N-(2,2-difluoroetilo)-N-(2-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)piridin-4-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina

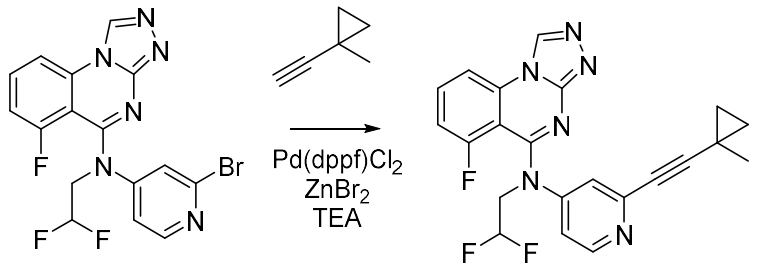


[2050] Síntesis de N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Síntesis del Compuesto anterior se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 249.



[2051] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 612, excepto que se usó N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en el último paso de acoplamiento.^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.90 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.44 (tt, J = 54.9, 3.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); LCMS(m/z) 425.17.

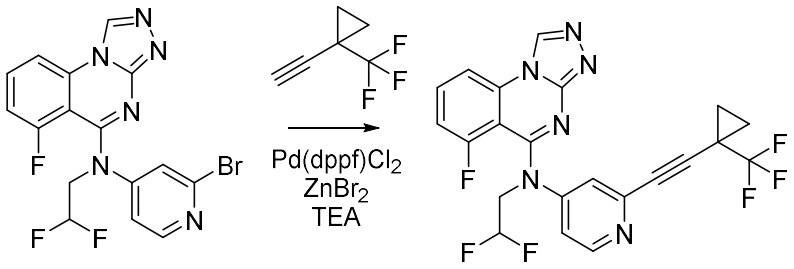
Ejemplo 617. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(2-((1-metilociclopropilo)etinil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2052] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 616, excepto que se usó N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en el último paso de acoplamiento.^{1}H NMR (400

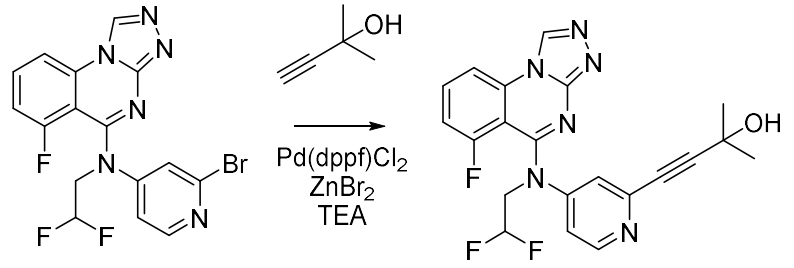
MHz, Metanol-d_4) δ 9.88 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 12.1, 8.8, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 (tt, J = 54.7, 3.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 0.88 (q, J = 4.3 Hz, 2H); LCMS(m/z) 423.17.

Ejemplo 618. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(2-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



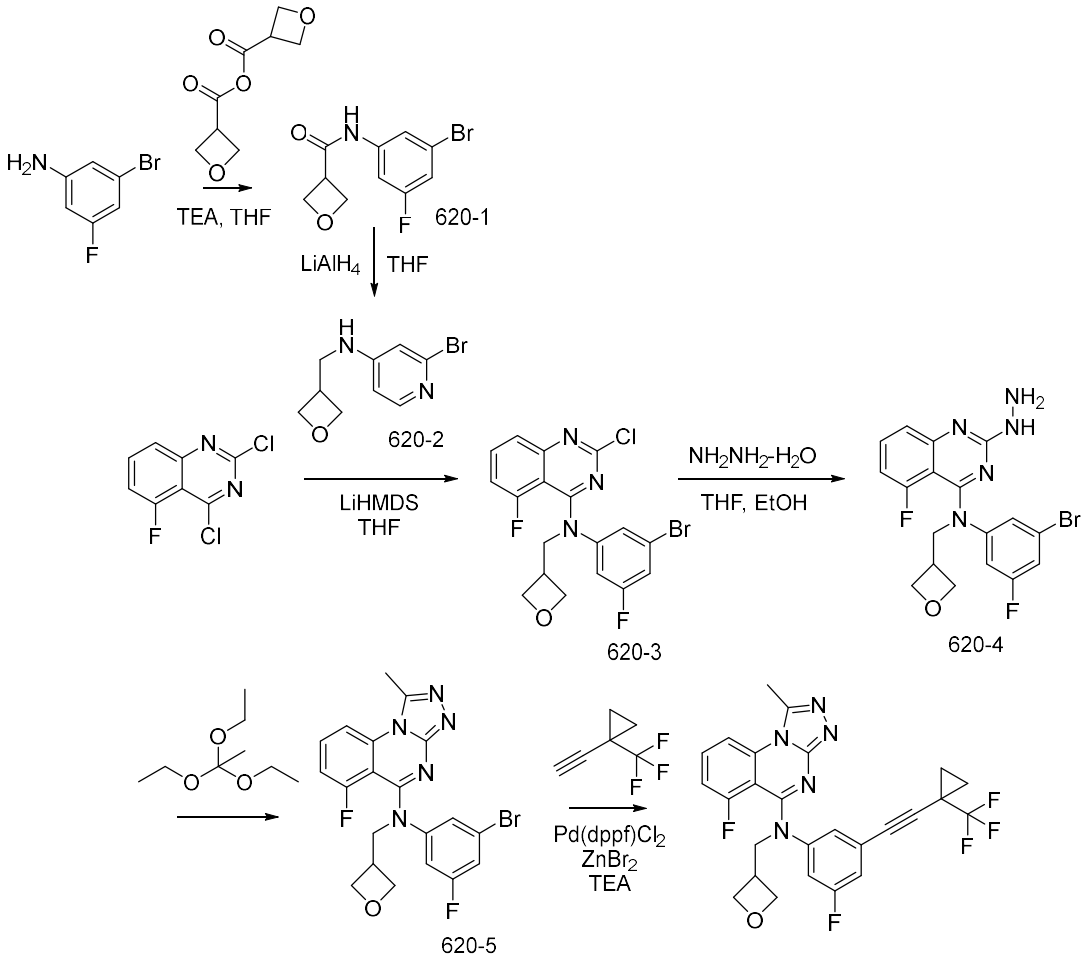
[2053] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 616, excepto que se usó N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en el último paso de acoplamiento.^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.86 (s, 1H), 8.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.15 (td, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 2H), 6.43 (tt, J = 55.0, 3.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.67 (m, 2H), 1.60 – 1.38 (m, 4H); LCMS(m/z) 477.15.

Ejemplo 619. 4-(4-((2,2-difluoroetilo)(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)piridin-2-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2054] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 616, excepto que se usó N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en vez de N-(2-bromopiridin-4-il)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina en el último paso de acoplamiento.^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.87 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 2H), 8.15 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 – 6.23 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.56 (s, 6H); LCMS(m/z) 427.18.

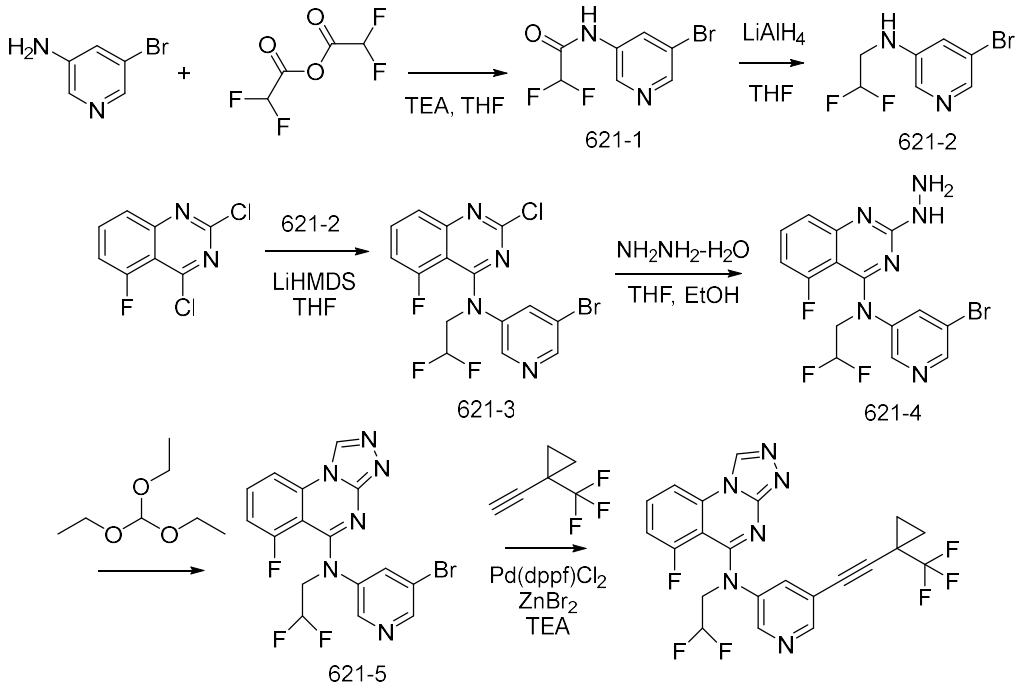
Ejemplo 620. 6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2055] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)oxetano-3-carboxamida (Compuesto 620-1): Síntesis de Compuesto 620-1 se logró mediante un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 612 usando anhídrido oxetano-3-carboxílico en vez de Anhídrido 2,2-difluoroacético.

[2056] Síntesis del compuesto del titulo se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 612. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 2H), 4.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 6.8 Hz,21H), 3.68 (dt, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.46 – 1.22 (m, 4H); LCMS(m/z) 514.22.

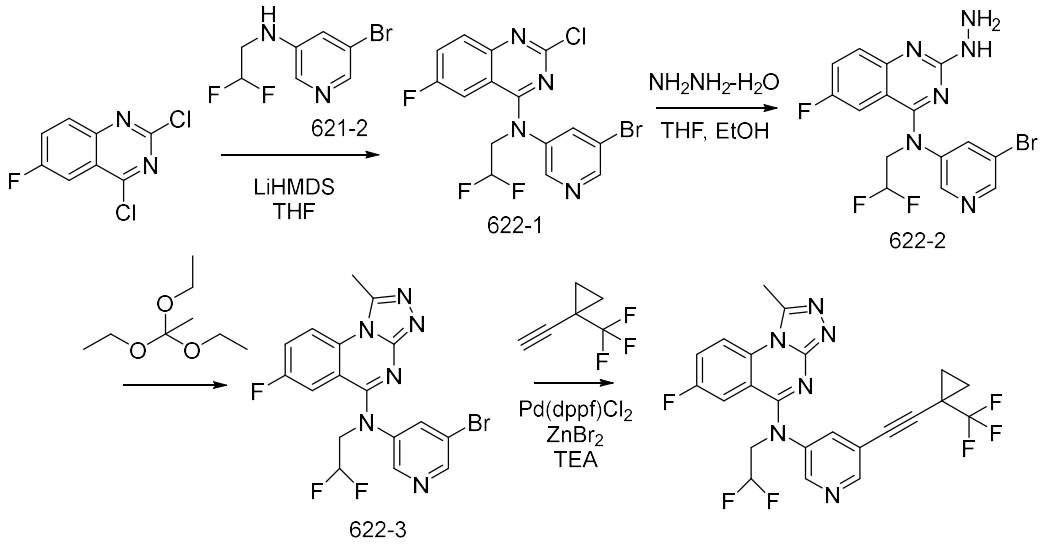
Ejemplo 621. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2057] Síntesis de N-(5-bromopiridin-3-il)-2,2-fluoroacetamida (compuesto621-1): Síntesis de Compuesto 621-1 se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 42-1 usando 5-bromopiridin-3-amina en vez de 2-bromopiridin-4-amina.

[2058] La sintesis de los Compuestos 621-2, 621-3, 621-4, 621-5, y Ejemplo 621 se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar el Ejemplo 616. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 6.72 – 6.31 (m, 1H), 4.72 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.38 (d, J = 19.4 Hz, 2H). LCMS(m/z) 477.25.

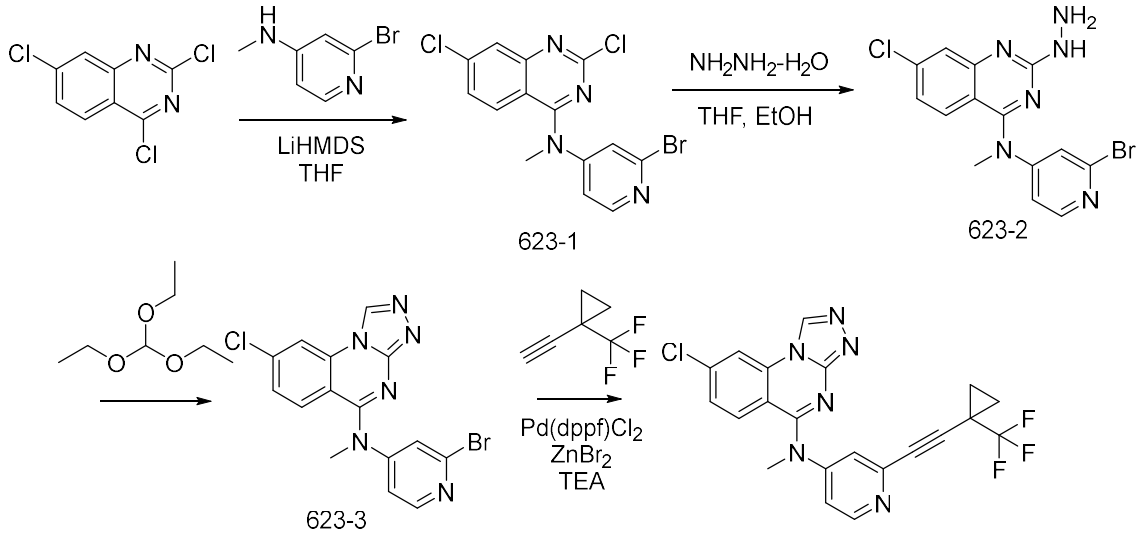
Ejemplo 622. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-1-metil-N-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2059] Síntesis de N-(5-bromopiridin-3-il)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoroquinazolina-4-amina (Compuesto 622-1): Síntesis de Compuesto 622-1 se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 612-4 usando 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina en vez de 2,4-dicloro-5-fluoroquinazolina.

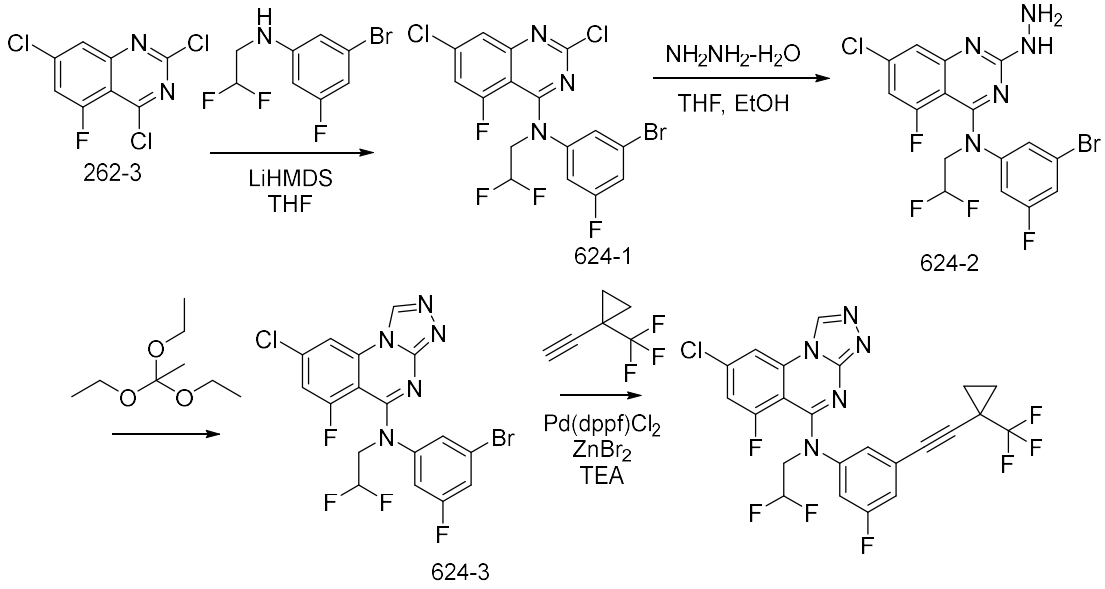
[2060] La sintesis de los Compuestos 622-2, 622-3 y Ejemplo 622 se lograron mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar el Ejemplo 612. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.55 – 8.31 (m, 2H), 7.91 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 9.6, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 6.68 – 6.31 (m, 1H), 4.60 (td, J = 14.2, 4.1 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.56 – 1.31 (m, 4H); LCMS(m/z) 491.23.

Ejemplo 623. 8-cloro-N-metil-N-(2-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2061] La sintesis de los Compuestos 623-1, 623-2, 623-3 y Ejemplo 623 se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar el Ejemplo 616. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.86 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 3.78 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.46 (dtt, J = 5.7, 2.8, 1.5 Hz, 2H); LCMS(m/z) 443.15.

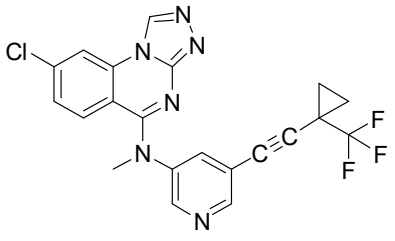
Ejemplo 624. 8-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2062] La sintesis de los Compuestos 624-1, 624-2, y 624-3 se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar el Ejemplo 261.

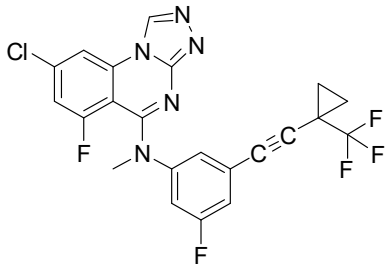
[2063] La síntesis del Compuesto del título se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 612. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.77 (s, 1H), 8.52 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.12 (m, 3H), 6.47 (tt, J = 55.7, 4.0 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 13.4, 4.0 Hz, 2H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 2H). LCMS(m/z) 528.2.

Ejemplo 625. 8-cloro-N-metil-N-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



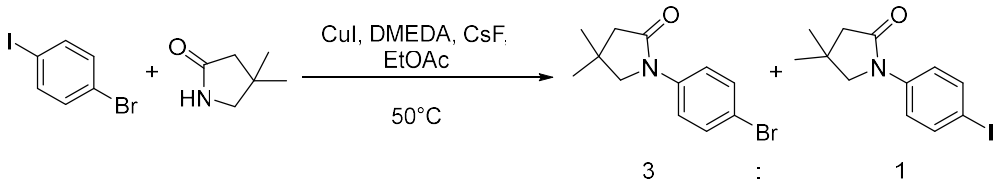
[2064] La síntesis del Compuesto del título se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 612 usando 5-bromo-N-metilpiridina-3-amina en vez de 2-bromo-N-metilpiridina-4-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (q, J = 4.4, 3.9 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 443.00.

Ejemplo 626. 8-cloro-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



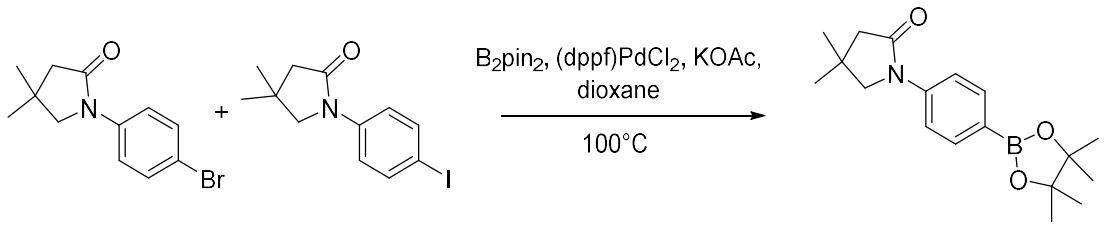
[2065] La síntesis del Compuesto del título se logró mediante un procedimiento similar al descrito para sintetizar Ejemplo 624 usando 3-bromo-5-fluoro-N-metilanilina en vez de 3-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoroanilina. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.95 (s, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.31 – 1.22 (m, 2H); LCMS(m/z) 478.00.

Ejemplo 627. 1-[4-[3-[(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-metil-amino]fenilo]fenilo]-4,4-dimetil-pirrolidin-2-ona

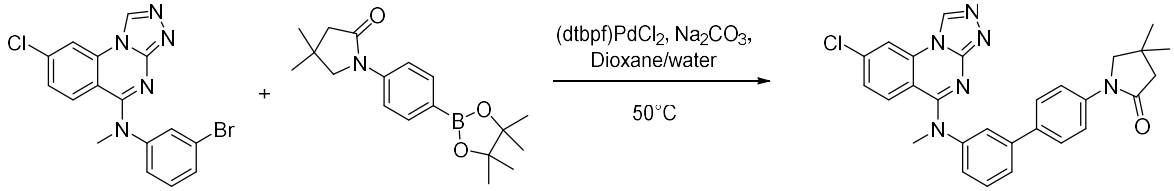


[2066] Síntesis de 1-(4-bromofenilo)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona: Se cargó un vial con barra de agitación con 4,4-dimetilpirroldina-2-ona (150 mg, 1.3 mmol), 1-Bromo-4-yodobenceno (450 mg, 1.6 mmol), CuI (76 mg, 0.4 mmol), y CsF (503 mg, 3.3 mmol). Luego, el vial se lavó con nitrógeno y se cargó con EtOAc anhidro(5.0 mL) y DMEDA (70 mg, 0.8 mmol). La reacción fue agitada a 50°C por 16 horas en cuyo punto LC/MSindicó conversión completa a una mezcla ~ 3: 1 de productos de bromo y yodo. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, eluyendo con EtOAc. El filtrado se evaporó, y el residuo purificado mediante cromatografía

flash en fase normal usando 35% EtOAc/ Hexanos para dar material que era una mezcla 3: 1 de productos de bromo y yodo.

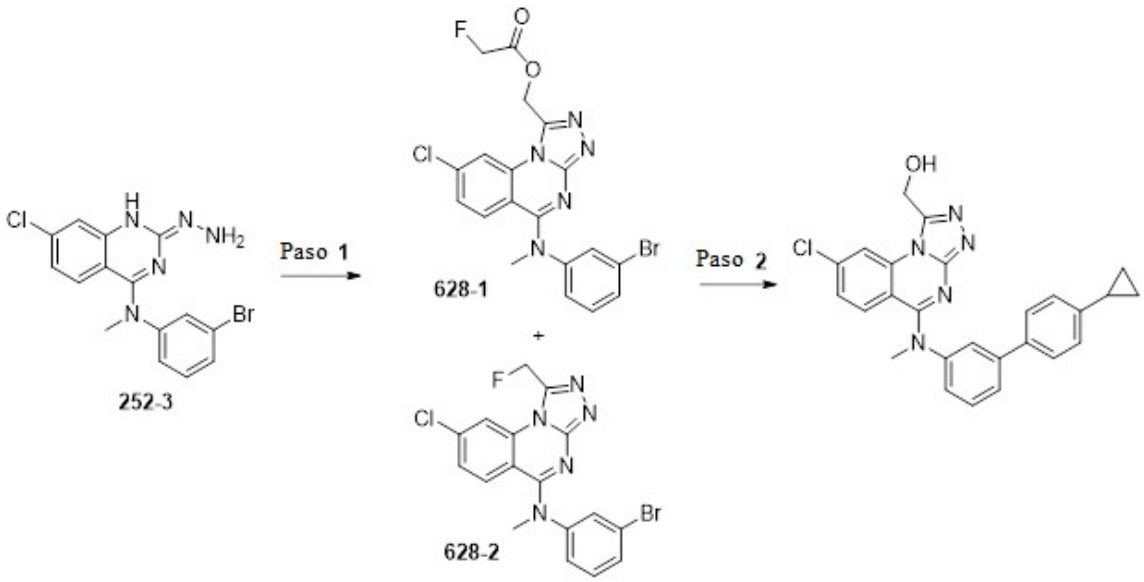


[2067] Síntesis de 4,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)pirrolidin-2-ona: Una solución que contiene una mezcla 3: 1 de 1-(4-bromofenilo)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona y 1-(4-yodofenilo)-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (155 mg) en dioxano (7.3 mL) se desgasificó mediante una corriente de nitrógeno. Para esto se añadió Bis (pinacolato) diboron (221 mg, 0.87 mmol), (dppf)$PdCl_2$ (41 mg, 0.06 mmol), y KOAc (171 mg, 1.7 mmol). La reacción fue agitada a 100°C por 16 horas en cuyo punto LC/MSindicó conversión parcial del bromuro. (dppf)$PdCl_2$ (41 mg, 0.06 mmol), B_2pin_2 (221 mg, 0.87 mmol), y KOAc (171 mg, 1.7 mmol) fueron agregados y la reacción se agitó a 80°C por 24 horas. LC / MS indicó conversión incompleta por lo que (dppf)$PdCl_2$ (41 mg, 0.06 mmol), B_2pin_2 (221 mg, 0.87 mmol), y KOAc (171 mg, 1.7 mmol) adicionales se añadieron. La reacción fue agitada a 80°C por 60 horas adicionales. LC / MS indicó conversión completa y la reacción fue filtrada a través de Celite y eluido con EtOAc. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía flash en fase normal usando 60% EtOAc/Hex para proporcionar producto : ES/MS m/z: 316.2.



[2068] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 277. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 6H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 1.17 (s, 6H); ES/MS m/z: 497.2.

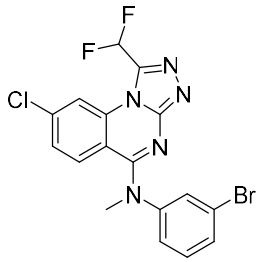
Ejemplo 628. (8-cloro-5-((4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-1-il) metanol



[2069] Paso 1: Una mezcla agitada de Compuesto 252-3 (210 mg, 555 μmol) y fluoroacetato de etilo (6.00 mL, 62.1 mmol) fue calentada a 220 °C en un reactor de microondas. Después de 11 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 100% acetato de etilo en hexanos) para dar una mezcla de Compuesto 628-1 y 628-2.

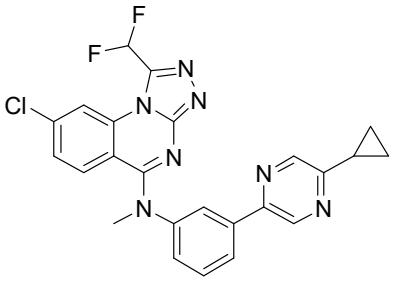
[2070] Paso 2: Una mezcla vigorosamente agitada del 628-1 y 628-2 (30 mg), ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico (13.3 mg, 82.0 μmol), [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (5.6 mg, 7.7 μmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2.0 M, 360 μL, 720 μmol), y 1,4-dioxano (1.0 mL) se calentó a 100 °C. Después de 5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Ácido acético (0.1 mL) se añadió mediante jeringa, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 5H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.13 – 1.88 (m, 1H), 1.09 – 0.95 (m, 2H), 0.78 – 0.63 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.3.

Ejemplo 629. 8-cloro-N-(3-(5-ciclopropilopirazina-2-il)fenilo)-1-(difluorometil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



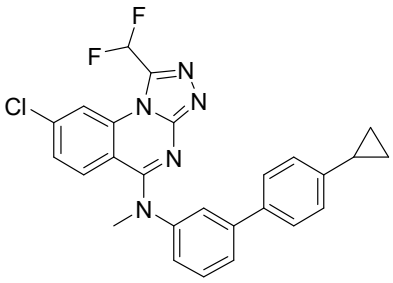
629-1

[2071] Una mezcla agitada de Compuesto 252-3 (500 mg, 1.32 mmol) y difluoroacetato de etilo (5.00 mL, 47.5 mmol) fue calentada a 150 °C en un reactor de microondas. Después de 15 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Ácido acético (10 mL) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a 180 °C en un reactor de microondas. Después de 17.5 min, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó una solución de carbonato de sodio (10 g) en agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL), y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 to 80% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto629-1.



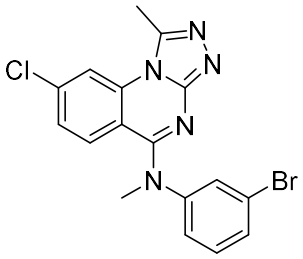
[2072] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 376, excepto que se usó Compuesto 629-1 en vez de Compuesto 364-2. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.30 – 2.01 (m, 1H), 1.15 – 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 478.3.

Ejemplo 630. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-1-(difluorometil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



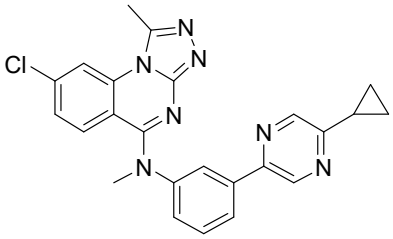
[2073] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 312, excepto que se usó Compuesto 629-1 y ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en vez del Ejemplo 308 y ácido (4-isopropilfenilo) borónico. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.45 (m, 6H), 7.61 (t, J = 51.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.06 – 0.94 (m, 2H), 0.75 – 0.67 (m, 2H); LCMS(m/z) 476.3.

Ejemplo 631. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-1-(difluorometil)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



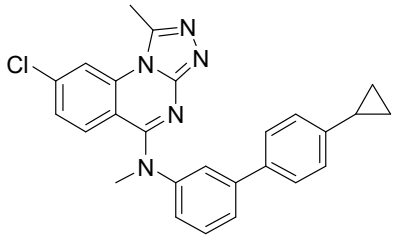
631-1

[2074] Compuesto 631-1 fue sintetizado de una manera similar al Ejemplo 252 usando ortoacetato de trietilo en vez de ortoformiato de trietilo.



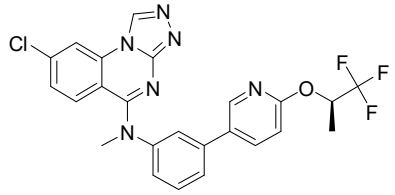
[2075] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 376, excepto que se usó Compuesto 631-1 en vez de Compuesto 364-2. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.29 – 1.98 (m, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 4H); LCMS(m/z) 442.3.

Ejemplo 632. 8-cloro-N-(4'-ciclopropilo-[1,1'-bifenilo]-3-il)-N,1-dimetil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



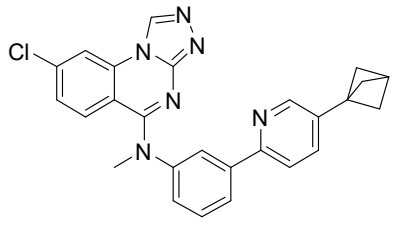
[2076] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 312, usando ácido (4-ciclopropilofenilo) borónico en vez de ácido (4-isopropilfenilo) borónico y usando Compuesto 631-1 en vez del Ejemplo 308. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.05 – 0.95 (m, 2H), 0.77 – 0.66 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.3.

Ejemplo 633. (R)-8-cloro-N-metil-N-(3-(6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-3-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



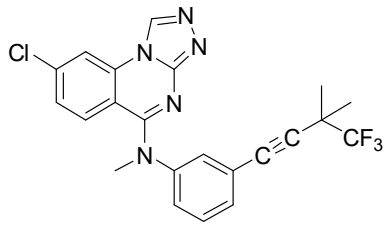
[2077] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 240, excepto que se usó (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en vez de (±)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.00 – 5.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LCMS(m/z) 499.3.

Ejemplo 634. N-(3-(5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-2-il)fenilo)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



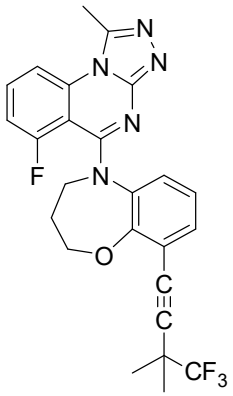
[2078] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 384, excepto que se usó 2-cloro-5-yodopiridina en vez de 5-bromo-2-yodopiridina. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 9.44 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.17 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.3.

Ejemplo 635. 8-cloro-N-metil-N-(3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2079] El compuesto del título fue sintetizado según los métodos del Ejemplo 385, excepto que se usó 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoal en vez de biciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 444.3.

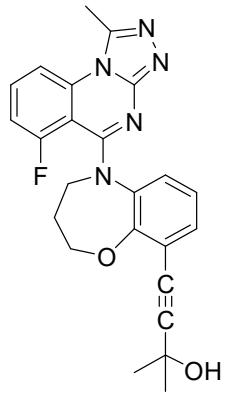
Ejemplo 636. 5-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2080] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02

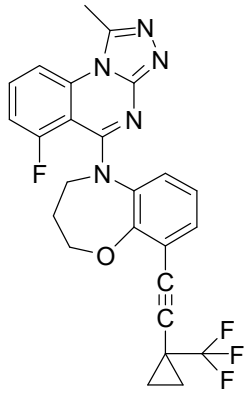
(td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 2H), 4.44 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.38 – 2.09 (m, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 484.4.

Ejemplo 637. 4-(5-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2081] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 2H), 4.46 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.28 (b, 2H), 1.63 (s, 6H); LCMS(m/z) 432.3.

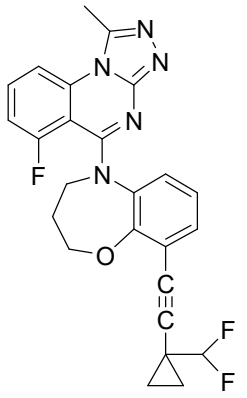
Ejemplo 638. 5-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2082] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.5, 3.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.87 –

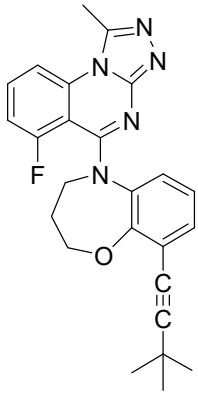
6.70 (m, 2H), 4.46 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.58 – 1.26 (m, 4H); LCMS(m/z) 482.3.

Ejemplo 639. 9-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-5-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2083] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.65 (m, 2H), 5.75 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.44 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.36 – 2.16 (m, 2H), 1.39 – 1.16 (m, 4H); LCMS(m/z) 464.4.

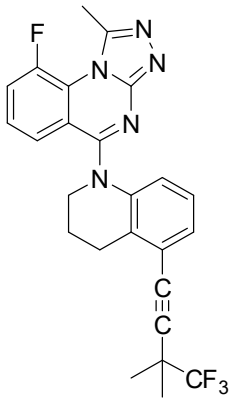
Ejemplo 640. 9-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2084] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01

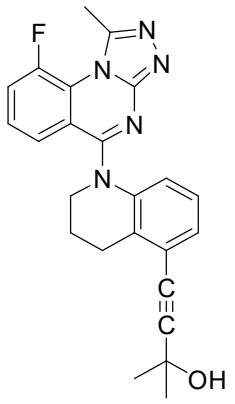
(td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 2H), 6.83 – 6.66 (m, 2H), 4.42 (b, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 430.3.

Ejemplo 641. 9-fluoro-1-metil-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2085] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 7.85 (ddd, J = 13.1, 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.24 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H); LCMS(m/z) 468.4.

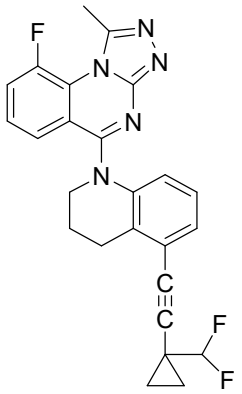
Ejemplo 642. 4-(1-(9-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2086] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J =

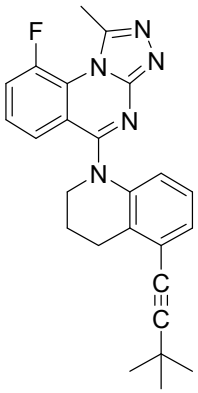
6.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); LCMS(m/z) 416.3.

Ejemplo 643. 5-(5-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-9-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2087] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.85 (ddd, J = 13.1, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.39 – 1.09 (m, 4H); LCMS(m/z) 448.4.

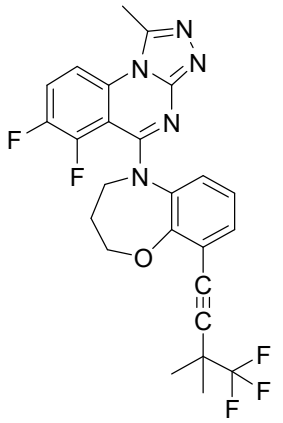
Ejemplo 644. 5-(5-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-9-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2088] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.84 (ddd, J = 13.1, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J =

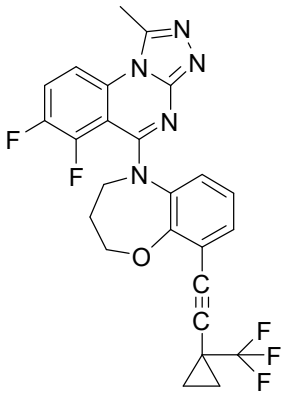
8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 2.24 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 414.4.

Ejemplo 645. 5-(6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2089] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.22 (ddd, J = 9.6, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 6.90 – 6.72 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 6H) ; LCMS(m/z) 502.4.

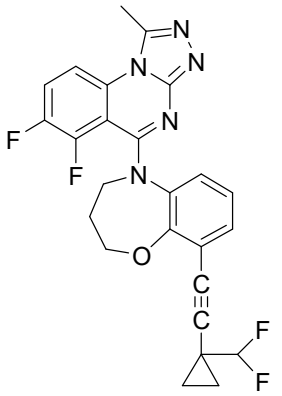
Ejemplo 646. 5-(6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2090] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.22 (ddd, J = 9.5, 3.8, 1.8 Hz,

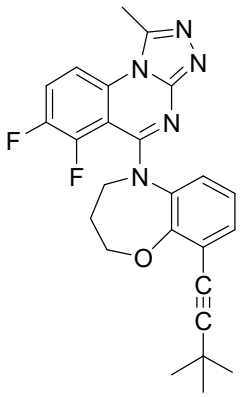
1H), 8.07 – 7.86 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.55 – 1.28 (m, 4H); LCMS(m/z) 500.4.

Ejemplo 647. 5-(6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2091] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.22 (ddd, J = 9.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.72 (m, 2H), 5.77 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 4H); LCMS(m/z) 482.4.

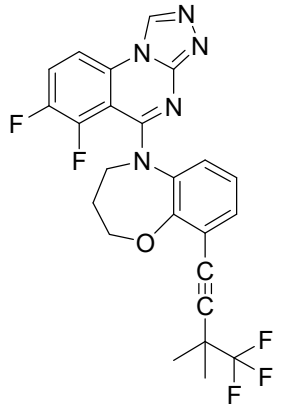
Ejemplo 648. 5-(6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2092] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.21 (ddd, J = 9.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71

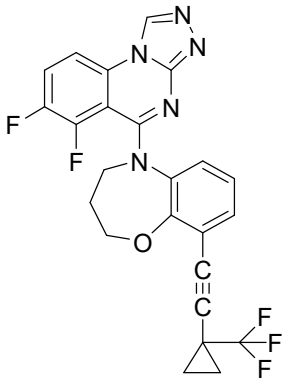
(dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 448.4.

Ejemplo 649. 5-(6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



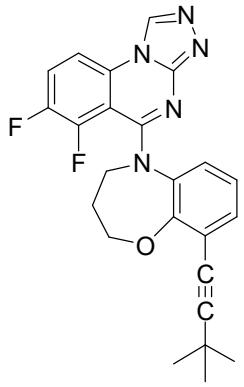
[2093] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.20 (ddd, J = 9.4, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 1H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H); LCMS(m/z) 488.3.

Ejemplo 650. 5-(6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



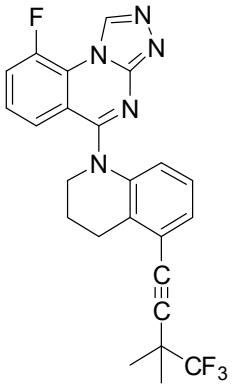
[2094] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.38 – 2.14 (m, 2H), 1.54 – 1.26 (m, 4H); LCMS(m/z) 486.3.

Ejemplo 651. 5-(6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



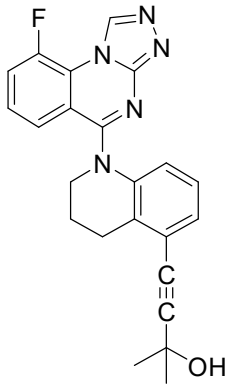
[2095] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.2, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.64 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.34 – 2.13 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LCMS(m/z) 434.3.

Ejemplo 652. 9-fluoro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



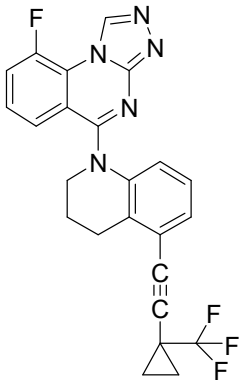
[2096] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 11.5, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 6H); LCMS(m/z) 454.4.

Ejemplo 653. 4-(1-(9-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



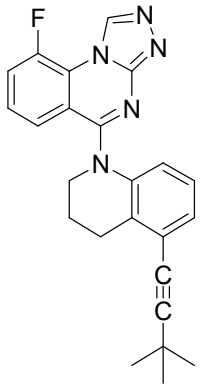
[2097] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.76 (m, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 2.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H); LCMS(m/z) 402.3.

Ejemplo 654. 9-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



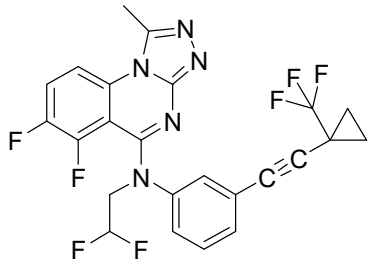
[2098] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.69 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.67 (m, 1H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.53 – 1.30 (m, 4H); LCMS(m/z) 452.3.

Ejemplo 655. 5-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-9-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



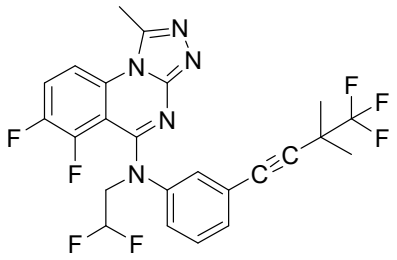
[2099] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 11.5, 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS(m/z) 400.5.

Ejemplo 656. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-1-metil-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



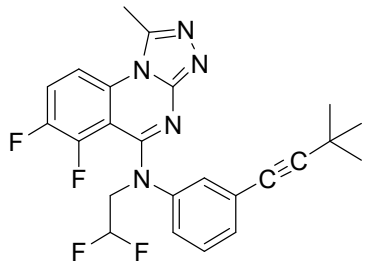
[2100] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.26 (ddd, J = 9.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 4H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.47 – 1.20 (m, 4H); LCMS(m/z) 508.3.

Ejemplo 657. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-1-metil-N-(3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



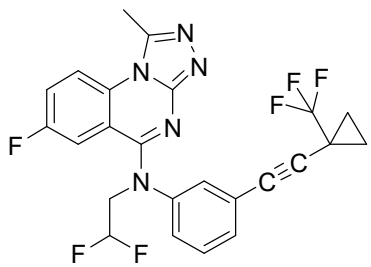
[2101] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.16 (ddd, J = 9.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (tt, J = 56.1, 4.1 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); LCMS(m/z) 510.3.

Ejemplo 658. N-(2,2-difluoroetilo)-N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



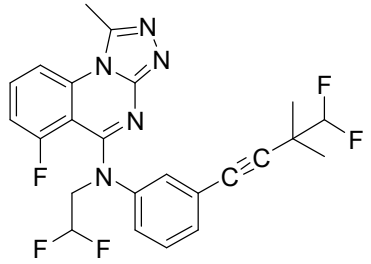
[2102] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 6.98 (m, 1H), 6.74 – 6.26 (m, 1H), 4.76 – 4.49 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 456.3.

Ejemplo 659. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-1-metil-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



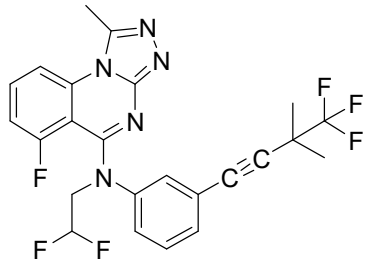
[2103] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.26 (ddd, J = 9.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 4H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.47 – 1.20 (m, 4H); LCMS(m/z) 508.3.

Ejemplo 660. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



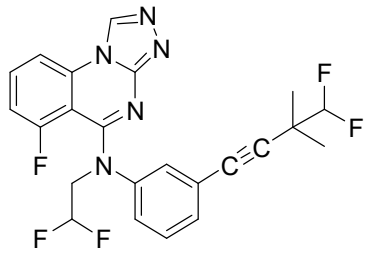
[2104] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.14 (m, 5H), 6.66 – 6.23 (m, 1H), 5.74 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.33 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 474.3.

Ejemplo 661. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-N-(3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



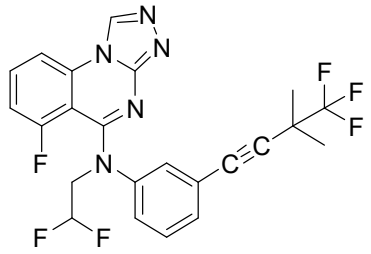
[2105] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.17 (m, 5H), 6.47 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 6H); LCMS(m/z) 492.3.

Ejemplo 662. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



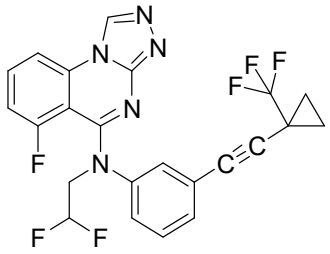
[2106] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 5H), 6.75 – 6.24 (m, 1H), 5.75 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 460.3.

Ejemplo 663. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2107] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.15 (m, 5H), 6.49 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 6H); LCMS(m/z) 478.3.

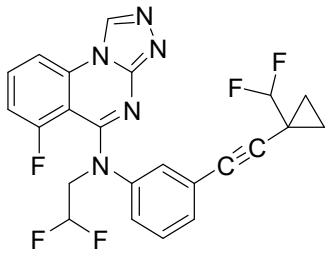
Ejemplo 664. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2108] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se

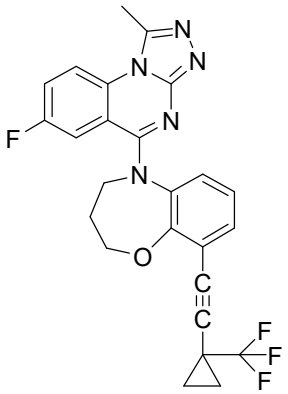
describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.12 (m, 5H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.50 – 1.23 (m, 4H); LCMS(m/z) 476.3.

Ejemplo 665. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



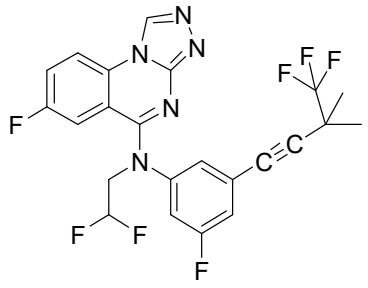
[2109] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.10 (m, 5H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 2H), 1.23 – 1.03 (m, 4H); LCMS(m/z) 458.3.

Ejemplo 666. 5-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



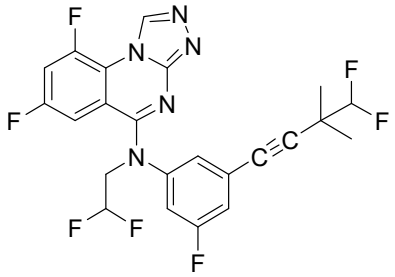
[2110] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.44 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.9, 7.4, 2.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.5, 3.9 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (b, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.26 (b, 2H), 1.56 – 1.25 (m, 4H); LCMS(m/z) 482.4.

Ejemplo 667. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



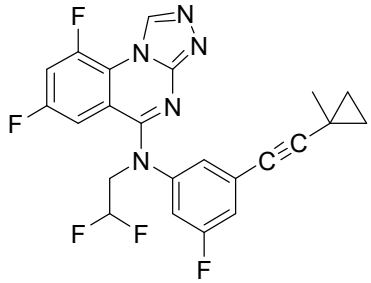
[2111] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.56 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.1, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.75 – 6.39 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 2H), 1.52 (s, 6H); LCMS(m/z) 496.3.

Ejemplo 668. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-7,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



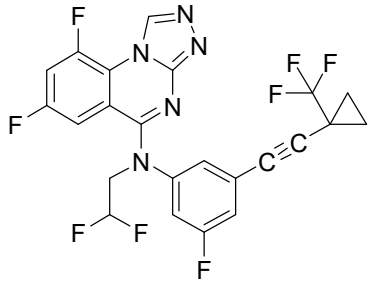
[2112] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 1H), 7.40 – 7.17 (m, 3H), 6.88 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 13.5, 4.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 496.3.

Ejemplo 669. N-(2,2-difluoroetilo)-7,9-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



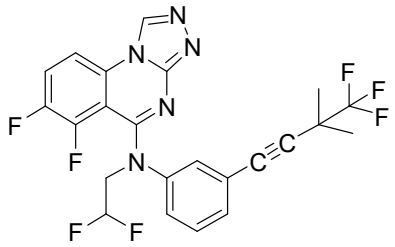
[2113] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 11.2, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 3H), 6.92 (ddd, J = 9.6, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.75 – 6.30 (m, 1H), 4.55 (td, J = 13.7, 4.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.79 – 0.65 (m, 2H); LCMS(m/z) 458.3.

Ejemplo 670. N-(2,2-difluoroetilo)-7,9-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



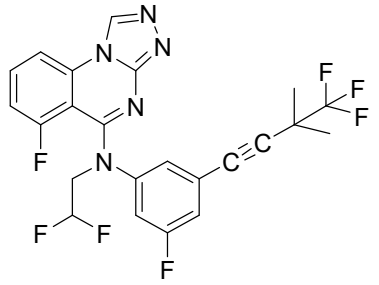
[2114] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 11.2, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (tt, J = 56.3, 4.2 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 1.49 – 1.23 (m, 4H); LCMS(m/z) 512.3.

Ejemplo 671. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



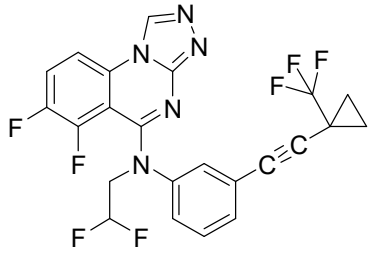
[2115] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.65 (s, 1H), 8.22 (ddd, J = 9.3, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.27 (td, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.66 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 6H); LCMS(m/z) 496.3.

Ejemplo 672. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



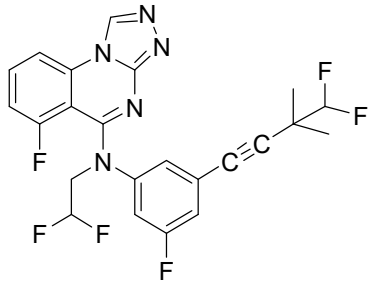
[2116] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (td, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 11.9, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.7, 4.1 Hz, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 6H); LCMS(m/z) 496.3.

Ejemplo 673. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



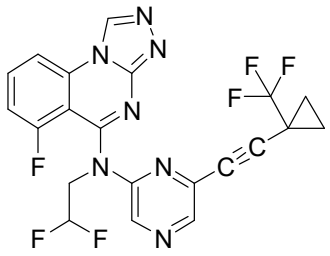
[2117] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (ddd, J = 9.4, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.20 (m, 4H), 6.49 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 1.46 – 1.31 (m, 2H), 1.29 (dq, J = 3.3, 1.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 494.2.

Ejemplo 674. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



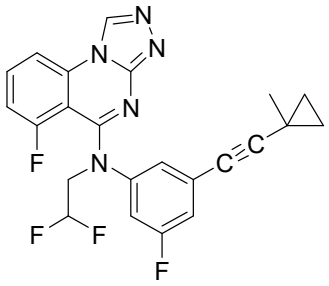
[2118] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.9, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 478.3.

Ejemplo 675. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(6-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)pirazina-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



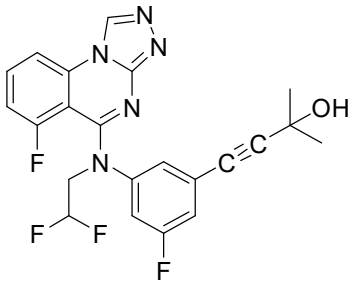
[2119] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H),8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (td, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 12.3, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (tt, J = 56.2, 4.1 Hz, 1H), 4.92-4.79 (m, 2H), 1.56 – 1.27 (m, 4H); LCMS(m/z) 478.2.

Ejemplo 676. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



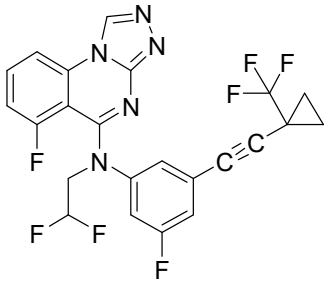
[2120] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.74 – 6.24 (m, 1H), 4.67 (td, J = 13.5, 4.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.93 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.76 – 0.59 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.3.

Ejemplo 677. 4-(3-((2,2-difluoroetilo)(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



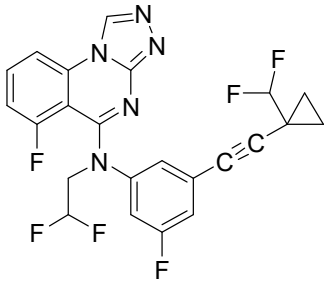
[2121] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 4.67 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 444.2.

Ejemplo 678. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



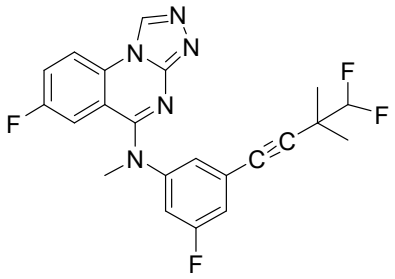
[2122] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 1H), 6.64 – 6.22 (m, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.14 (m, 2H); LCMS(m/z) 494.3.

Ejemplo 679. N-(2,2-difluoroetilo)-N-(3-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



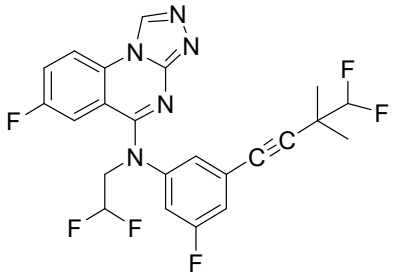
[2123] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.07 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.48 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 5.63 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 2H), 1.28 – 1.01 (m, 4H); LCMS(m/z) 476.3.

Ejemplo 680. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



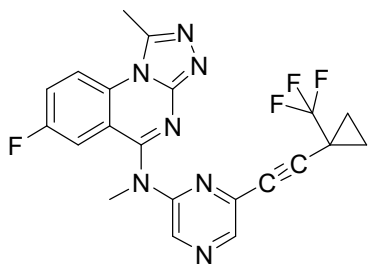
[2124] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 3H), 6.97 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.36 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 428.3.

Ejemplo 681. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



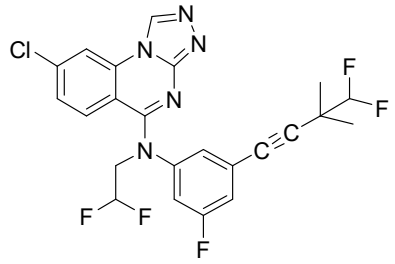
[2125] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 9.3, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.23 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.79 – 6.35 (m, 1H), 5.78 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 478.3.

Ejemplo 682. 7-fluoro-N,1-dimetil-N-(6-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)pirazina-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



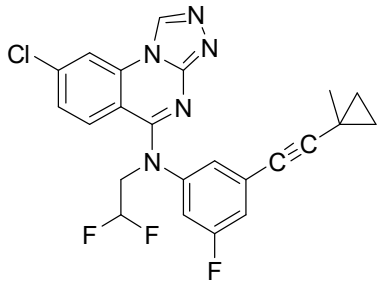
[2126] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.60 – 8.47 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (ddd, J = 9.4, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.57 – 1.30 (m, 4H); LCMS(m/z) 442.3.

Ejemplo 683. 8-cloro-N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



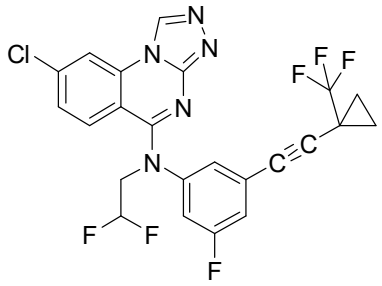
[2127] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.19 (m, 4H), 6.52 (tt, J = 56.0, 4.2 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 494.3.

Ejemplo 684. 8-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



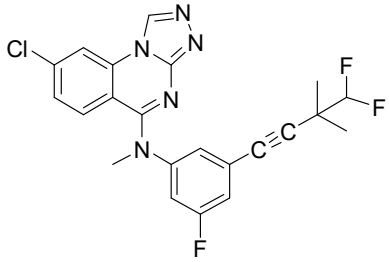
[2128] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.08 (m, 4H), 6.76 – 6.23 (m, 1H), 4.60 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 0.97 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.84 – 0.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.3.

Ejemplo 685. 8-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



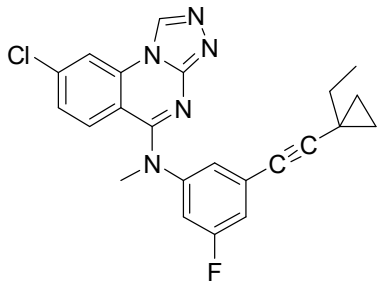
[2129] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 4H), 6.74 – 6.27 (m, 1H), 4.62 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.52 – 1.22 (m, 4H); LCMS(m/z) 510.3.

Ejemplo 686. 8-cloro-N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



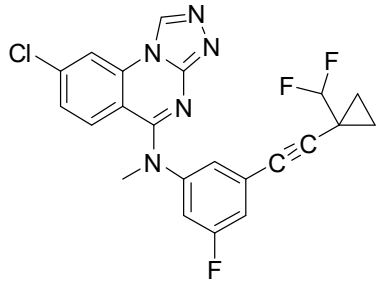
[2130] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.63 – 8.38 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.11 (m, 4H), 5.77 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.35 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 687. 8-cloro-N-(3-((1-etilociclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



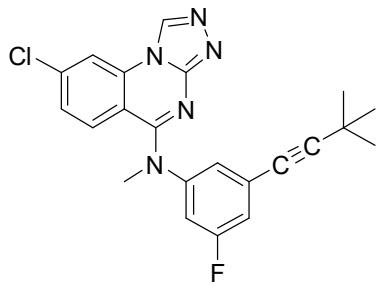
[2131] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.11 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.79 – 0.61 (m, 2H); LCMS(m/z) 420.3.

Ejemplo 688. 8-cloro-N-(3-((1-(difluorometil)ciclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



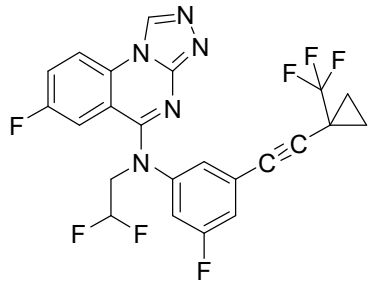
[2132] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.16 (m, 4H), 5.64 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.32 – 1.06 (m, 4H); LCMS(m/z) 442.3.

Ejemplo 689. 8-cloro-N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



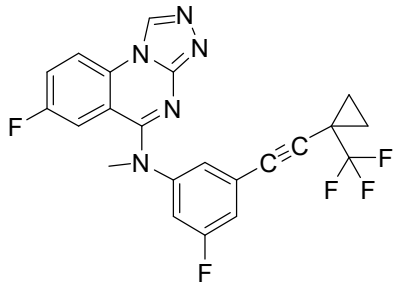
[2133] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.14 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS(m/z) 408.4.

Ejemplo 690. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



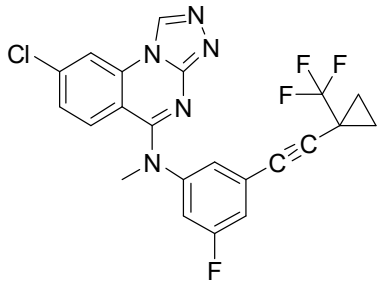
[2134] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 9.2, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.22 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (tt, J = 56.0, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 2H), 1.51 – 1.25 (m, 4H); LCMS(m/z) 494.3.

Ejemplo 691. 7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



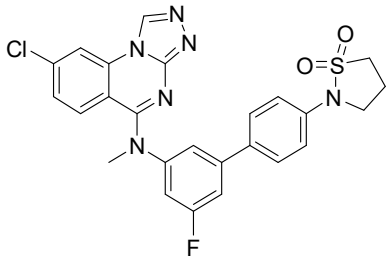
[2135] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.65 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.3, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.50 – 1.24 (m, 4H); LCMS(m/z) 444.3.

Ejemplo 692. 8-cloro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



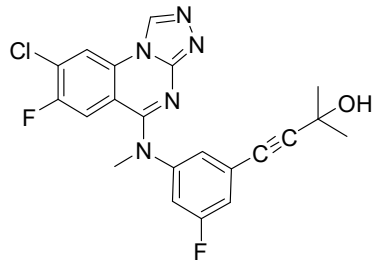
[2136] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.21 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.32 (dtd, J = 6.0, 3.9, 1.4 Hz, 2H); LCMS(m/z) 460.3.

Ejemplo 693. 2-(3'-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-5'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-4-il)isotiazolidina 1,1-dióxido



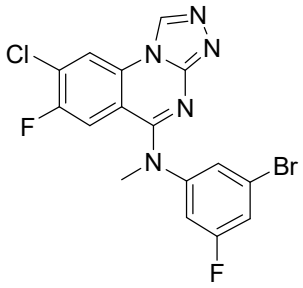
[2137] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.51 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 – 7.29 (m, 8H), 7.26 (dt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.98 – 3.72 (m, 5H), 3.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.65 – 2.45 (m, 2H); LCMS(m/z) 523.2.

Ejemplo 694. 4-(3-((8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



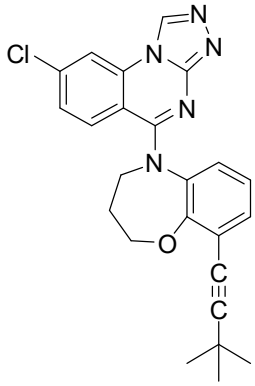
[2138] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 3H), 7.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LCMS(m/z) 428.2.

Ejemplo 695. N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-8-cloro-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



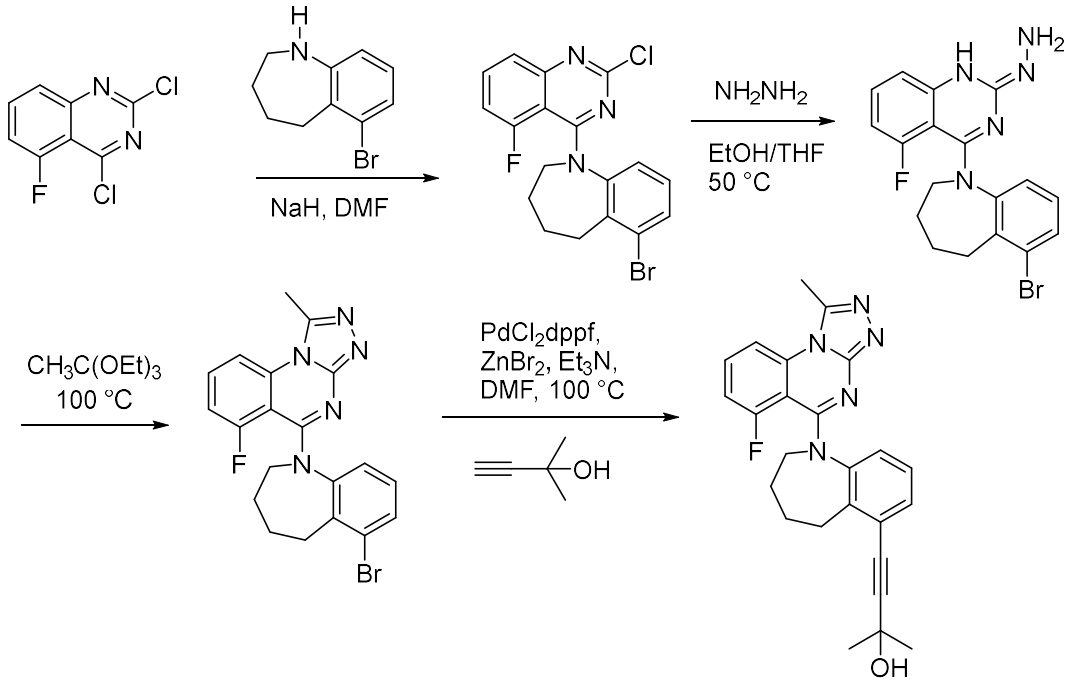
[2139] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.60 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.30 (m, 3H), 7.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS(m/z) 424.2.

Ejemplo 696. 5-(8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-9-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina



[2140] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con la preparación de las estructuras centrales como se describe en el Ejemplo 261, con la reacción de acoplamiento final como se describe en el Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 21.0, 8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.89 (m, 2H), 4.36 (b, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.23 (b, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS(m/z) 432.4.

Ejemplo 697. 4-(1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2141] Síntesis de 6-bromo-1-(2-cloro-5-fluoro-quinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina: A una solución de 6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina (521 mg, 2.3 mmol) en DMA (5.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (177 mg, 4.61 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-5-fluoroquinazolina (500 mg, 2.3 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente sobre 16 h. Al finalizar, la mezcla fue viertió en agua (50 mL) y se extrajó con acetato de etilo (2 x 50 ml each). Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio, filtradon y concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 0-40% como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado. (MS (m/z) 407.2 $[M+H]^+$.

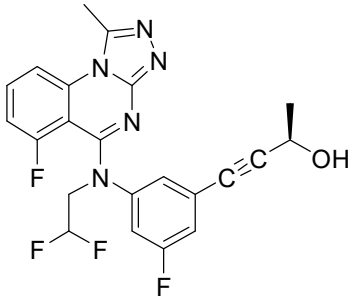
[2142] Síntesis de [4-(6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-il)-5-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina: A una solución de 6-bromo-1-(2-cloro-5-fluoro-quinazolina-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-

1-benzazepina (200 mg, 0.492 mmol) en THF(10 mL) y etanol(10 mL) se añadió ahidracina anhidra (158 mg, 4.92 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 hrs. Al finalizar, la reacción se diluyó con diclorometano y lavada con agua seguido por salmuera. Los orgánicos resultantes se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 403.2 $[M+H]^+$.

[2143] Síntesis de 5-(6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de [4-(6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-il)-5-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (75 mg, 0.186 mmol) y ortoacetato de trietilo (0.9 g, 5.62 mmol) se calentó a 100 °C por 16 hrs. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado. MS (m/z) 427.2 $[M+H]^+$.

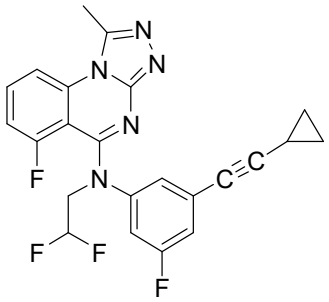
[2144] Síntesis de 4-[1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-6-il]-2-metil-but-3-in-2-ol: Una solucion de 5-(6-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (25.9 mg, 0.0606 mmol), bromuro de zinc (68.3 mg, 0.303 mmol), dicloruro de (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (2.5 mg, 0.00303 mmol), y trietilamina (61 mg, 0.6 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 2-metilbut-3-in-2-ol (10 mg, 0.121 mmol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 hrs. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua), proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.15 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 164.0 Hz, 6H), 2.99 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.52 (s, 6H); MS (m/z) 430.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 698. (R)-4-(3-((2,2-difluoroetilo)(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)but-3-in-2-ol



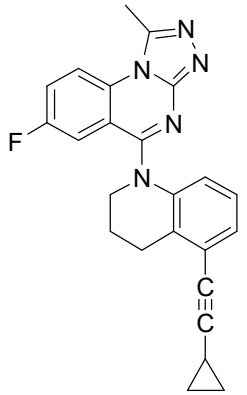
[2145] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 – 7.79 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 8.1 Hz, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 – 6.32 (m, 1H), 4.70 – 4.55 (m, 2H), 4.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LCMS(m/z) 444.1.

Ejemplo 699. N-(3-(ciclopropiloetinil)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



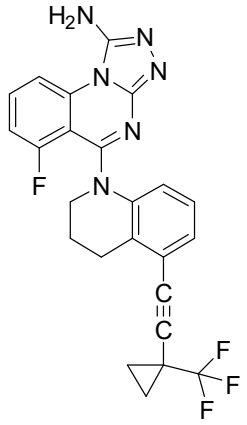
[2146] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.77 – 6.11 (m, 1H), 4.74 – 4.49 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.49 (ddd, J = 13.3, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 0.86 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 2H), 0.79 – 0.58 (m, 2H); LCMS(m/z) 440.1.

Ejemplo 700. 5-(5-(ciclopropiloetinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



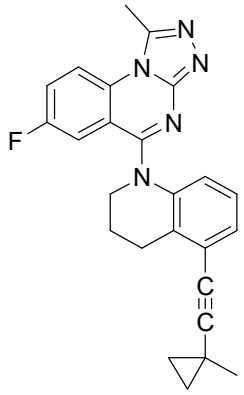
[2147] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.79 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.62 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 1.00 – 0.89 (m, 2H), 0.84 – 0.73 (m, 2H); LCMS(m/z) 398.1.

Ejemplo 701. 6-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-1-amina



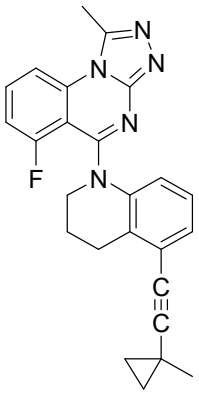
[2148] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 – 7.84 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 11.9, 8.4 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.82 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.66 – 1.24 (m, 4H); LCMS(m/z) 467.2.

Ejemplo 702. 7-fluoro-1-metil-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



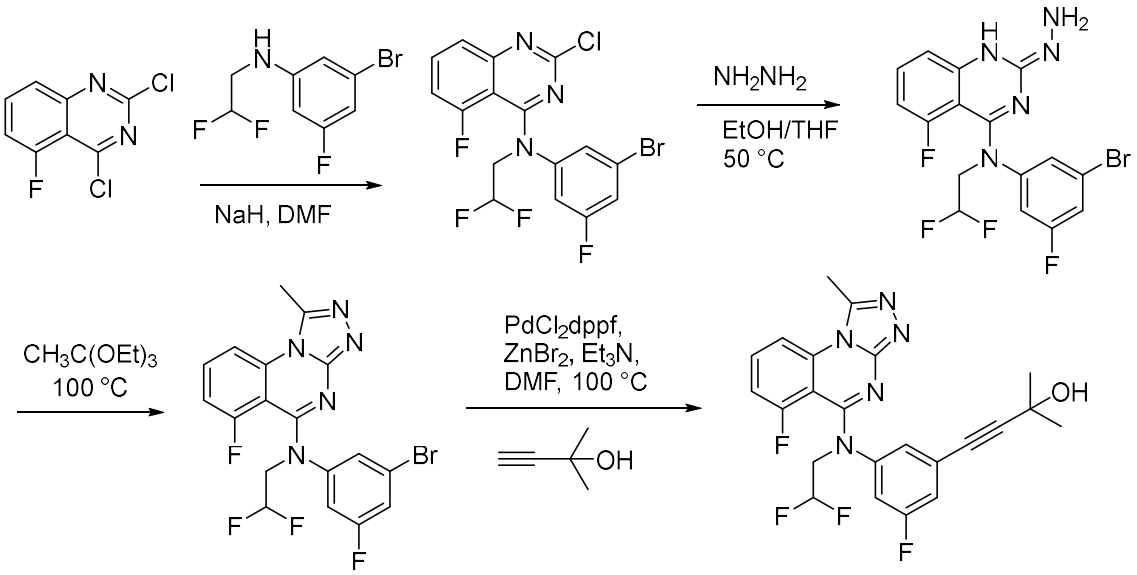
[2149] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.11 – 0.94 (m, 2H), 0.91 – 0.71 (m, 2H); LCMS(m/z) 412.2.

Ejemplo 703. 6-fluoro-1-metil-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2150] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (bs, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (bs, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 3H), 1.05 – 0.95 (m, 2H), 0.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H); LCMS(m/z) 412.2.

Ejemplo 704. 4-(3-((2,2-difluoroetilo)(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2151] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluoro-fenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-quinazolina-4-amina: A una solución de 3-bromo-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-anilina (300 mg, 1.38 mmol) en DMF (2.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (63 mg, 1.66 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-5-fluoro-quinazolina (300 mg, 1.38 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 2 h. Al finalizar, la mezcla fue se vierte en agua (20 mL) y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml each). Los orgánicos fueron separados y se secaron sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 0-40% como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado. (MS (m/z) 435.6 $[M+H]^+$.

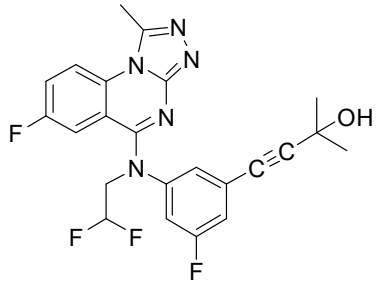
[2152] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-2-hidrazino-quinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromo-5-fluoro-fenilo)-2-cloro-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-quinazolina-4-amina (300 mg, 0.69 mmol) en THF(5 mL) y etanol(5 mL) se añadió ahidracina anhidra (221 mg, 6.90 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 hrs. Al finalizar, la reacción se diluyó con diclorometano y lavada con agua seguido por salmuera. Los orgánicos resultantes se secaron sobre Na_2SO_4, filtrado y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 431.2 $[M+H]^+$.

[2153] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-(3-bromo-5-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-5-fluoro-2-hidrazino-quinazolina-4-amina (106 mg, 0.246 mmol) y ortoacetato de trietilo (0.9 g, 5.62 mmol) se calentó a 100 °C por 16 hrs. Al finalizar, la reacción se enfrió a

temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado. MS (m/z) 455.2 $[M+H]^+$.

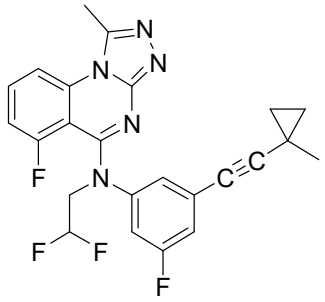
[2154] Síntesis de 4-[3-[2,2-difluoroetilo-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino]-5-fluoro-fenilo]-2-metil-but-3-in-2-ol: Una solucion de N-(3-bromo-5-fluoro-fenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (30 mg, 0.066 mmol), bromuro de zinc (74.4mg, 0.33 mmol), (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) dichloride (2.73 mg, 0.00330 mmol), y trietilamina (134 mg, 1.32 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 2-metilbut-3-in-2-ol (16.7 mg, 0.198 mmol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 hrs. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 55.8, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 14.6, 3.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); MS (m/z) 458.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 705. 4-(3-((2,2-difluoroetilo)(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



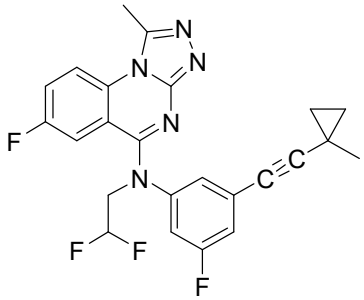
[2155] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.56 (tt, J = 55.7, 4.1 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); LCMS(m/z) 458.1.

Ejemplo 706. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



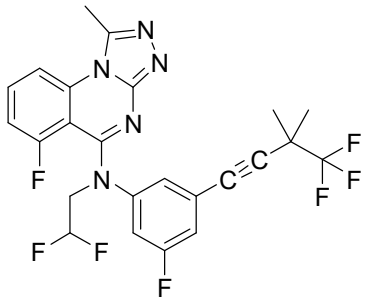
[2156] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.74 – 6.28 (m, 1H), 4.61 (td, J = 14.7, 3.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.90 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 0.77 – 0.67 (m, 2H); LCMS(m/z) 454.2.

Ejemplo 707. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



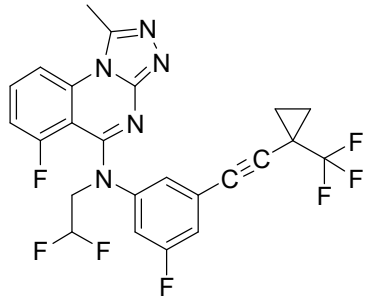
[2157] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.74 – 6.27 (m, 1H), 4.57 (td, J = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.02 – 0.90 (m, 2H), 0.73 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 454.2.

Ejemplo 708. N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



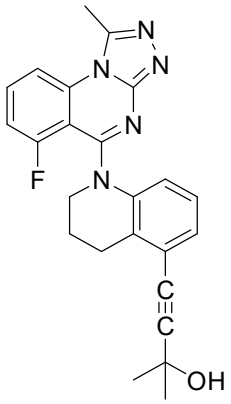
[2158] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 12.0, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 – 6.26 (m, 1H), 4.65 (td, J = 14.7, 3.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); LCMS(m/z) 510.1.

Ejemplo 709. N-(2,2-difluoroetilo)-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2159] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 704. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 55.6, 4.0 Hz, 1H), 4.75 – 4.36 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.53 – 1.15 (m, 4H); LCMS(m/z) 508.1.

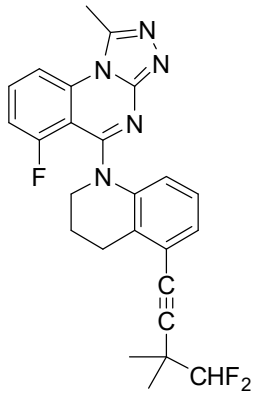
Ejemplo 710. 4-(1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2160] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz,

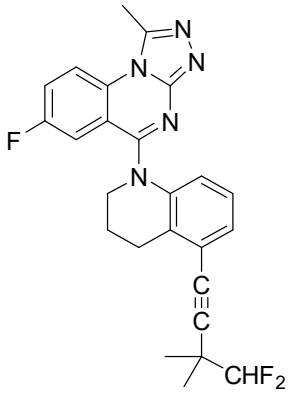
1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.00 (s, 5H), 2.07 (s, 2H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 416.2.

Ejemplo 711. 5-(5-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



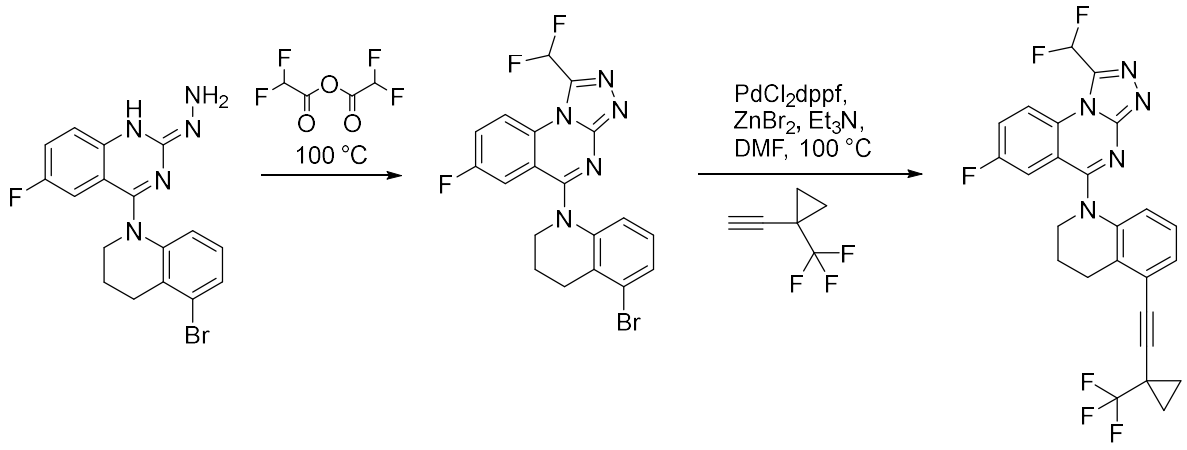
[2161] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 1.37 (s, 6H); LCMS(m/z) 450.2.

Ejemplo 712. 5-(5-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2162] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 10.5, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.09 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.09 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 2.16 – 1.93 (m, 2H), 1.38 (s, 6H); LCMS(m/z) 450.2.

Ejemplo 713. 1-(difluorometil)-7-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

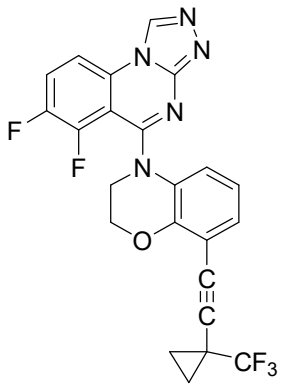


[2163] Síntesis de 5-(5-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-1-(difluorometil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: 2,2-Difluoroacetato (978 mg, 5.62 mmol) se añadió a [4-(5-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (170 mg, 0.438 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 50 °C por 10 mins. Después de eso, THF (2 mL) se añadió y la mezcla fue calentada a 150 °C por 15 mins en un microondas. La mezcla cruda luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla fue se concentró al vacío.El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. usando acetato de etilo en hexanos (0-70%) como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

[2164] Síntesis de 1-(difluorometil)-7-fluoro-5-[5-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropilo]etinil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: 5-(5-Bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-1-(difluorometil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (30 mg, 0.0669 mmol), bromuro de zinc (76.4 mg, 0.34 mmol), dicloruro de (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (5.53 mg, 0.00669 mmol), y trietilamina (135 mg, 1.34 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 1-Etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (72 mg, 0.535 mmol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 hrs. La mezcla luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua), proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 8.05 – 7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 – 6.89 (m, 2H), 3.95

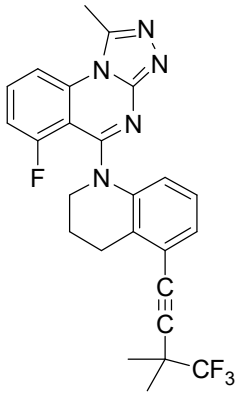
(t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 5.1 Hz, 3H); MS (m/z) 502.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 714. 4-(6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



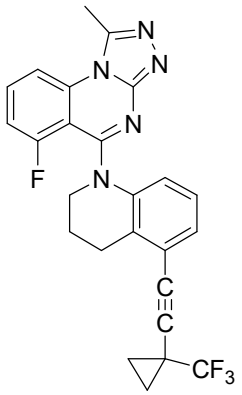
[2165] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 724. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 8.24 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 – 3.82 (m, 4H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 2H); LCMS(m/z) 472.1.

Ejemplo 715. 6-fluoro-1-metil-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



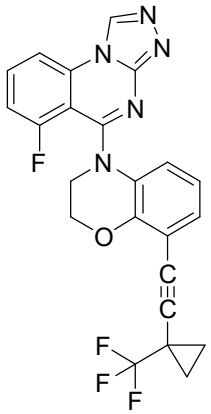
[2166] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 468.2.

Ejemplo 716. 6-fluoro-1-metil-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



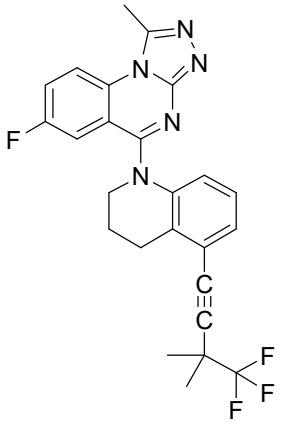
[2167] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 – 3.52 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.29 – 1.68 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 4H); LCMS(m/z) 466.2.

Ejemplo 717. 6-fluoro-1-metil-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



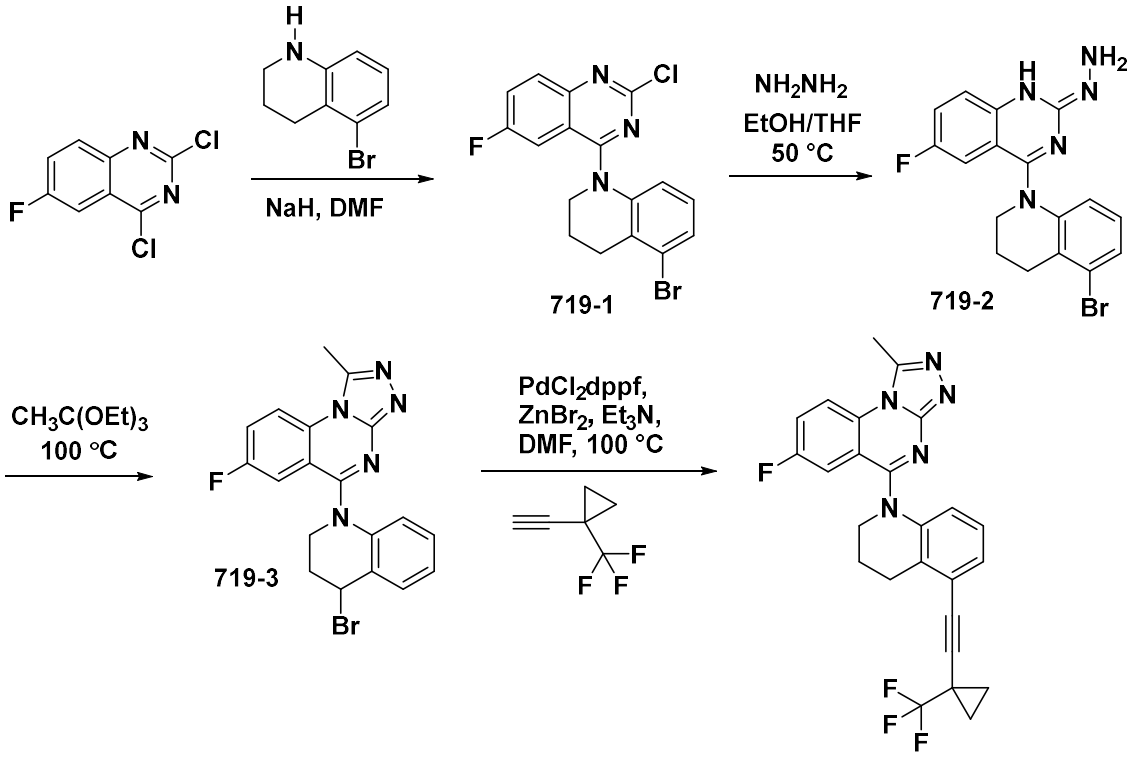
[2168] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 722. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 2H); LCMS(m/z) 454.1.

Ejemplo 718. 7-fluoro-1-metil-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2169] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.3, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.0 Hz, 5H), 2.12 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H); LCMS(m/z) 468.2.

Ejemplo 719. 7-fluoro-1-metil-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2170] Síntesis de 4-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-cloro-6-fluoroquinazolina (Compuesto 719-1): A una solución de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidro (195 mg, 0.92 mmol) en DMA (2.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (70 mg, 1.84 mmol)

en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguido de la adición de 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (200 mg, 0.92 mmol) en una porción. La mezcla resultantese calentó a temperatura ambiente por 16 h. Al finalizar, la mezcla fue vertida en agua (20 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 20 ml each). Los orgánicos fueron separados y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentrada al vacio. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 0-40 % como eluente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado. (MS (m/z) 393.2 $[M+H]^+$.

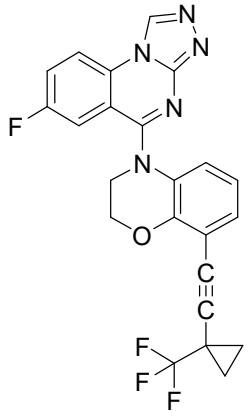
[2171] Síntesis de [4-(5-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (Compuesto 719-2): A una solución de 4-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-cloro-6-fluoroquinazolina (185 mg, 0.47 mmol) en THF(5 mL) y etanol(5 mL) se añadió ahidracina anhidra (151 mg, 4.71 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 hrs. Al finalizar, la reacción se diluyó con diclorometano y lavada con agua seguido por salmuera. Los orgánicos resultantes se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 390.4 $[M+H]^+$.

[2172] Síntesis de 5-(4-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (Compuesto 719-3): Una solucion de [4-(5-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (400 mg, 1.03 mmol) y ortoacetato de trietilo (0.9 g, 5.62 mmol) se calentó a 100 °C por 16 hrs. Luego se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo crudo. Este residuo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado. MS (m/z) 412.4, 414.3 $[M+H]^+$.

[2173] Síntesis de 7-fluoro-1-metil-5-[5-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropilo]etinil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de 5-(5-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (26.4 mg, 0.0641 mmol), bromuro de zinc (72.2 mg, 0.32 mmol), dicloruro de (1,1'-)bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (5.3 mg, 0.00641 mmol), y trietilamina (130 mg, 1.28 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 1-Etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (53 mg, 0.396 mmol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 hrs. La mezcla luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) se añadieron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título como la sal mono-

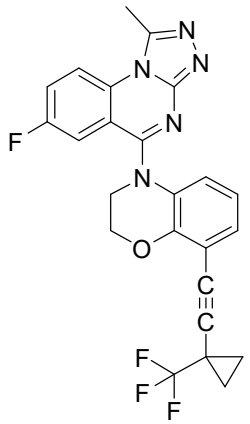
TFA. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 9.3, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 10.3 Hz, 5H), 2.11 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 4H); MS (m/z) 466.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 720. 4-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



[2174] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 724. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.61 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H); LCMS(m/z) 454.1.

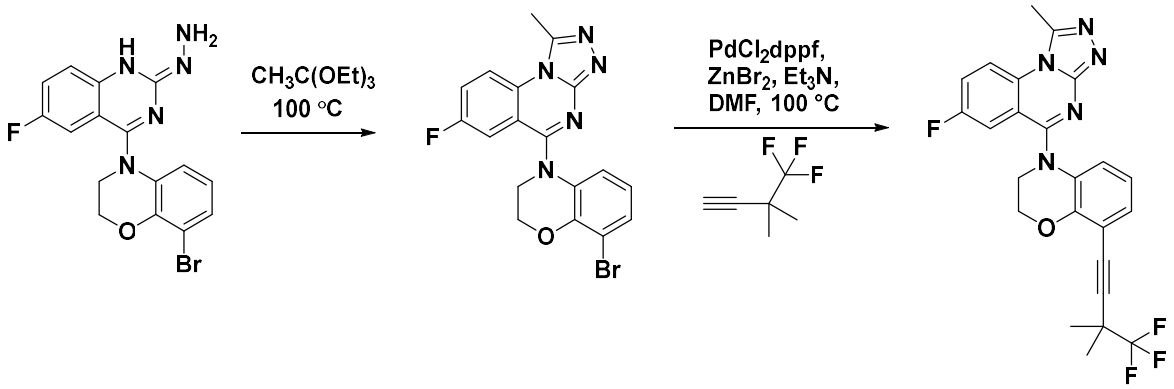
Ejemplo 721. 4-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



[2175] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 722. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H),

7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 468.1.

Ejemplo 722. 4-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

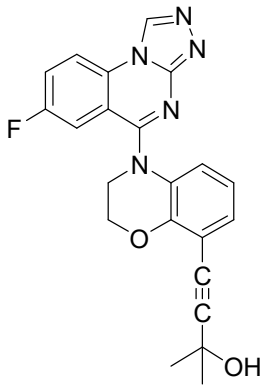


[2176] Síntesis de 8-bromo-4-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina: Una solucion de [4-(8-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-6-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (350 mg, 0.897 mmol) y ortoacetato de trietilo (0.9 g, 5.62 mmol) se calentó a 100 °C por 16 hrs. La reacción luego se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptanos y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado. MS (m/z) 414.4, 416.3 $[M+H]^+$.

[2177] Síntesis de 4-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ynyl)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina: Una solucion de 8-bromo-4-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazina (31.1 mg, 0.0751 mmol), bromuro de zinc (84.6 mg, 0.376 mmol), dicloruro de (1,1 '-) bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (6.2mg, 0.00751 mmol), y trietilamina (152 mg, 1.50 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino (63 mg, 0.464 mmol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 hrs. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 16.8,

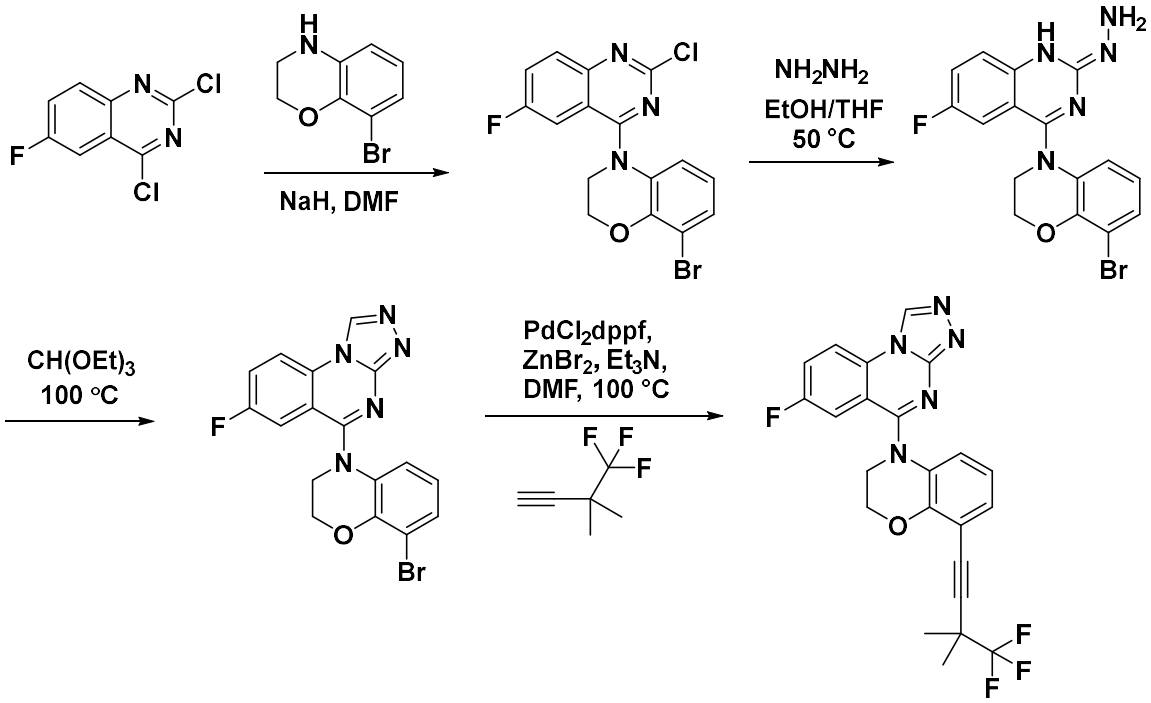
8.8, 2.9 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); MS (m/z) 470.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 723. 4-(4-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2178] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 724. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 6.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 1.48 (s, 6H); LCMS(m/z) 404.1.

Ejemplo 724. 4-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina



[2179] Síntesis de 8-bromo-4-(2-cloro-6-fluoroquinazolina-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina: A una solución de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (569 mg, 0.27 mmol) en DMA (2.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (212mg, 0.55 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (600 mg, 0.27 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 16 h. Al finalizar, la mezcla fue vertida en agua (20 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 20 ml each). Los orgánicos fueron separados y se secó sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacio. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos 0-40 % como el eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 395.2$[M+H]^+$.

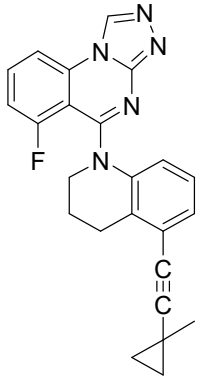
[2180] Síntesis de [4-(8-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-6-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina: A una solución de 8-bromo-4-(2-cloro-6-fluoroquinazolina-4-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (790 mg, 2.0 mmol) en THF(10 mL) y etanol(10 mL) se añadió ahidracina anhidra (642 mg, 20.0 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 mins. Al finalizar, la reacción se diluyó con diclorometano y lavada con agua seguido por salmuera. Los orgánicos resultantes se secaron sobre Na_2SO_4, filtrado y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 391.5, 393.5 $[M+H]^+$.

[2181] Síntesis de 8-bromo-4-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina: Una solucion de [4-(8-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-6-fluoro-

quinazolina-2-il]hidracina (350 mg, 0.897 mmol) y ortoformiato de trietilo (0.8 g, 5.62 mmol) se calentó a 100 °C por 16 hrs. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptanos y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado. MS (m/z) 399.7, 401.2 $[M+H]^+$.

[2182] Síntesis de 4-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-8-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina: Una solucion de 8-bromo-4-(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (30.1 mg, 0.0751 mmol), bromuro de zinc (84.6 mg, 0.376 mmol), dicloruro de (1,1 '-) bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (6.2mg, 0.00751 mmol), y trietilamina (152 mg, 1.50 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino (63 mg, 0.464 mmol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 hrs. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el compuesto del título. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.47 (m, 2H), 4.08 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H); MS (m/z) 456.1 $[M+H]^+$.

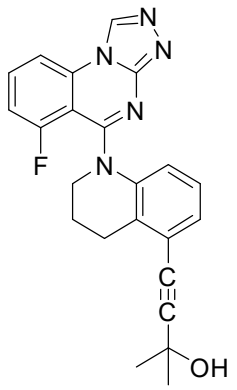
Ejemplo 725. 6-fluoro-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2183] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 730. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.9, 8.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz,

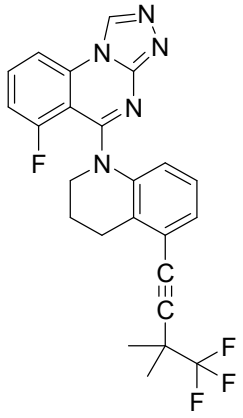
1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 4.13 – 3.66 (m, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.79 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 398.1.

Ejemplo 726. 4-(1-(6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



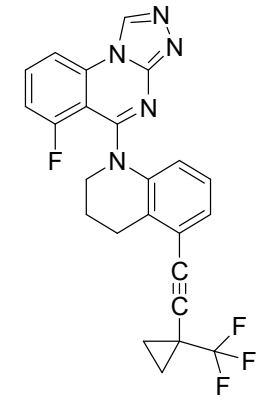
[2184] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 730. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 1H), 6.98 – 6.77 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.05 – 2.78 (m, 2H), 2.24 – 1.95 (m, 2H), 1.51 (s, 6H); LCMS(m/z) 402.1.

Ejemplo 727. 6-fluoro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



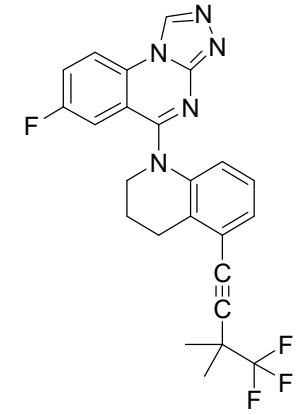
[2185] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 730. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.06 – 6.82 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.92 (tt, J = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 2.22 – 1.79 (m, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.2.

Ejemplo 728. 6-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



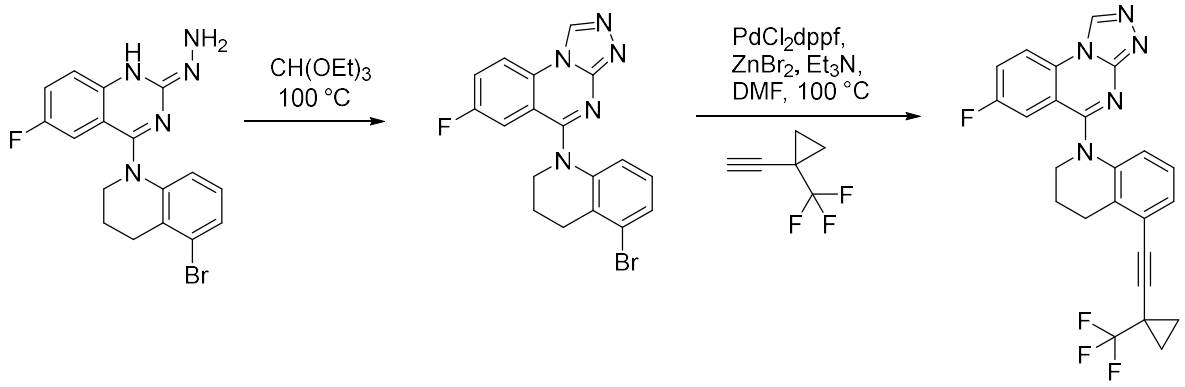
[2186] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 730. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.74 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.67 – 1.26 (m, 4H); LCMS(m/z) 452.1.

Ejemplo 729. 7-fluoro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2187] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 730. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.2.

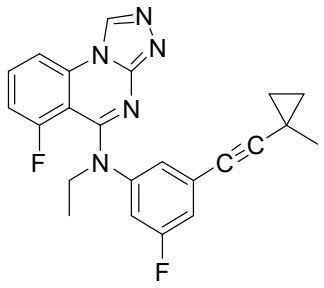
Ejemplo 730. 7-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2188] Síntesis de 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de [4-(5-bromo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (300 mg, 0.77 mmol) y ortoformiato de trietilo (1.4 g, 9.3 mmol) se calentó a 100 °C por 12 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptanos y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y secado al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 400.8 $[M+H]^+$.

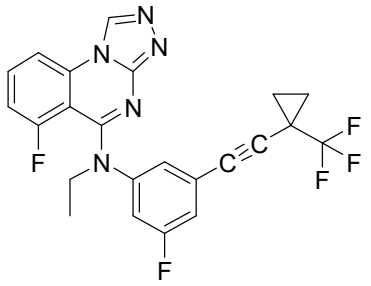
[2189] Síntesis de 7-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de 5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (30 mg, 0.0753 mmol), bromuro de zinc (84.8 mg, 0.377 mmol), dicloruro de (1,1 '-) bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (6.23 mg, 0.00753 mmol), y trietilamina (152 mg, 1.51 mmol) en DMF (2 mL) se purgó con gas nitrógeno por 2 minutos. 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (80.8 mg, 0.603 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 10 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 8.08 – 7.79 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.50 (td, J = 6.2, 2.0 Hz, 2H), 1.47 – 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 452.1.

Ejemplo 731. 7-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



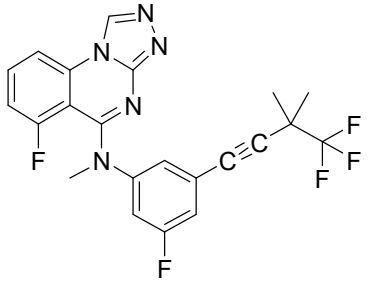
[2190] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 – 1.06 (m, 6H), 0.90 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.85 – 0.63 (m, 2H); LCMS(m/z) 404.1.

Ejemplo 732. N-etilo-6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



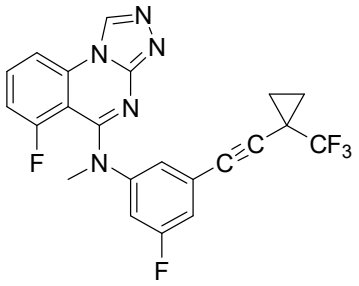
[2191] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (dt, J = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 1.38 – 1.31 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 458.1.

Ejemplo 733. 6-fluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



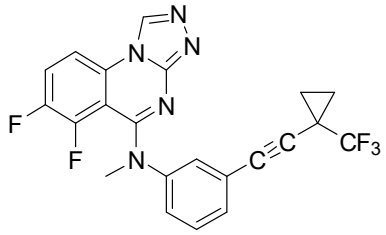
[2192] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 3H), 7.09 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); LCMS(m/z) 446.1.

Ejemplo 734. 6-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



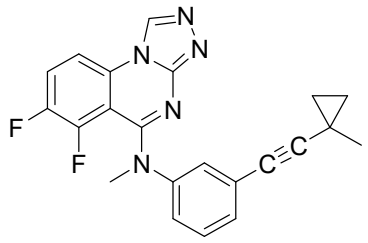
[2193] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 7.12 (dt, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.43 (dt, J = 6.6, 3.5 Hz, 2H), 1.36 (dt, J = 8.5, 5.7 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.1.

Ejemplo 735. 6,7-difluoro-N-metil-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



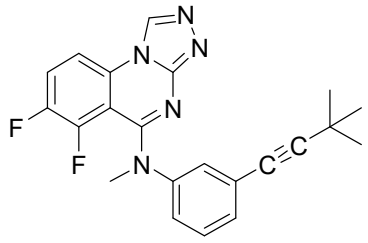
[2194] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.28 (ddd, J = 9.3, 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (td, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.42 (h, J = 3.3, 2.8 Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H); LCMS(m/z) 444.1.

Ejemplo 736. 6,7-difluoro-N-metil-N-(3-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



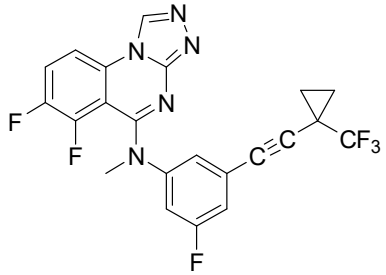
[2195] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.37 – 8.22 (m, 1H), 8.15 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.90 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.76 – 0.58 (m, 2H); LCMS(m/z) 390.1.

Ejemplo 737. N-(3-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-6,7-difluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2196] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.33 – 8.22 (m, 1H), 8.15 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (ddt, J = 9.3, 8.0, 1.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); LCMS(m/z) 392.1.

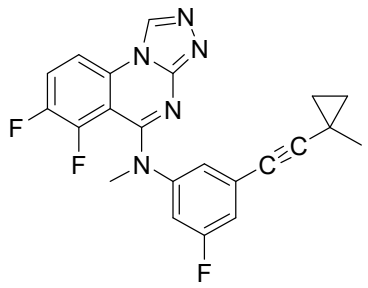
Ejemplo 738. 6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2197] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 453. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 9.3,

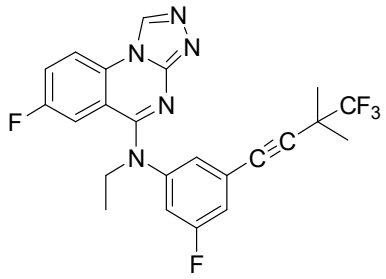
4.4, 1.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.11 (dt, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.56 – 1.21 (m, 4H); LCMS(m/z) 462.1.

Ejemplo 739. 6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



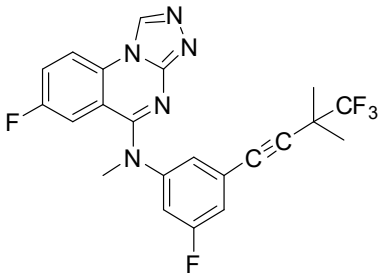
[2198] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 9.2, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (td, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 2H), 7.10 – 6.94 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.91 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 408.1.

Ejemplo 740. N-etilo-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



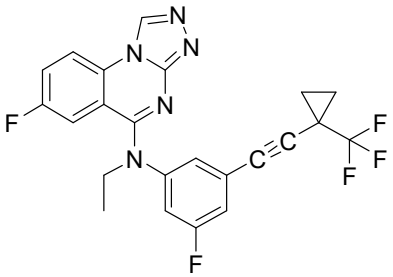
[2199] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 8.06 – 7.72 (m, 1H), 7.45 (dt, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 460.2.

Ejemplo 741. N-metil-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



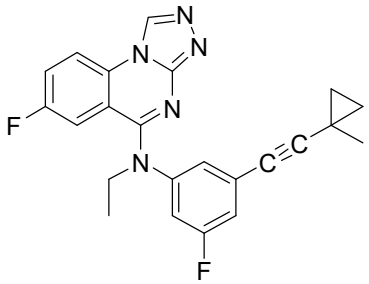
[2200] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.1, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.33 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); LCMS(m/z) 446.1.

Ejemplo 742. N-etilo-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



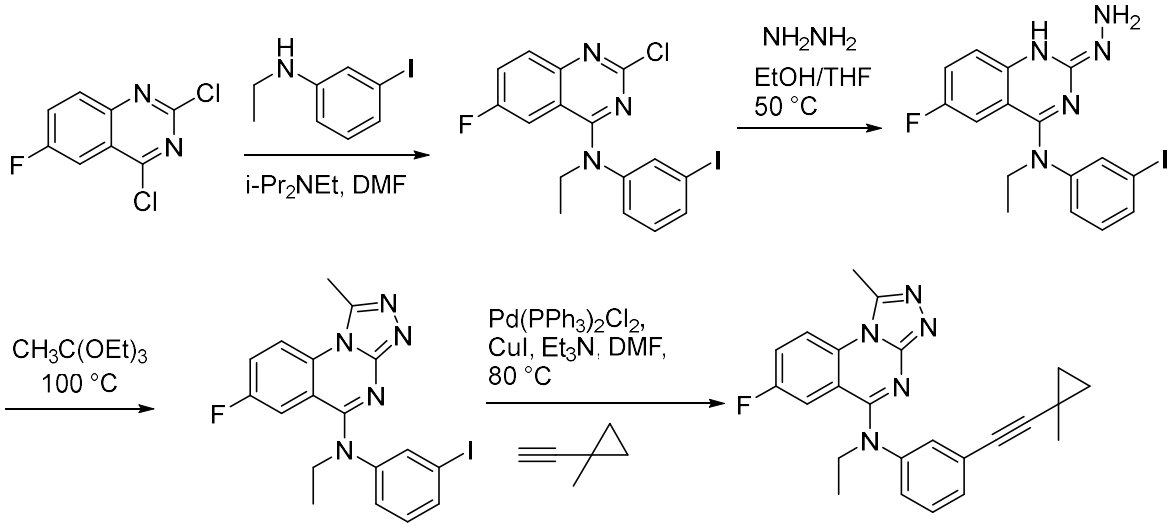
[2201] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 – 9.78 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 9.9, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 458.1.

Ejemplo 743. N-etilo-7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2202] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.74 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 404.2.

Ejemplo 744. N-etilo-7-fluoro-1-metil-N-[3-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2203] Síntesis de 2-cloro-N-etilo-6-fluoro-N-(3-yodofenilo)quinazolina-4-amina: A una solución de N-etilo-3-yodoanilina (752 mg, 3.04 mmol) en DMF (5.0 mL) a 0 °C se añadió 2,4-dicloro-6-fluoro-quinazolina (700 mg, 3.23 mmol) y N,N-Diisopropilamina (1042 mg, 8.06 mmol). La mezcla fue agitada a 40 °C por 2 hrs. Al finalizar, la mezcla fue vertida en agua (100 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml each). Los orgánicos fueron separados y se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentrarion al vacio. El crudo se trituró con heptanos y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 428.6 $[M+H]^+$.

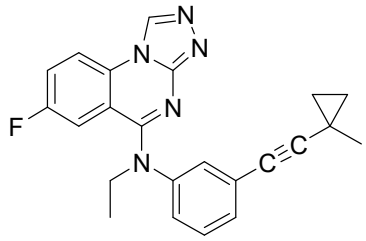
[2204] Síntesis de N-etilo-6-fluoro-2-hidrazino-N-(3-yodofenilo)quinazolina-4-amina: A una solución de 2-cloro-N-etilo-6-fluoro-N-(3-yodofenilo)quinazolina-4-amina (1132 mg, 2.65 mmol) en THF(10 mL) y etanol(10 mL) se añadió ahidracina anhidra (914 mg, 28.5 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado. MS (m/z) 425.5 $[M+H]^+$.

[2205] Síntesis de N-etilo-7-fluoro-N-(3-yodofenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-etilo-6-fluoro-2-hidrazino-N-(3-

yodofenilo)quinazolina-4-amina (450 mg, 1.06 mmol) y ortoacetato de trietilo (1.9 g, 11.7 mmol) se calentó a 100 °C por 1 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptanos y los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con heptanos y se secó a vacío para proporcionar el el compuesto deseado. MS (m/z) 448.2 $[M+H]^+$.

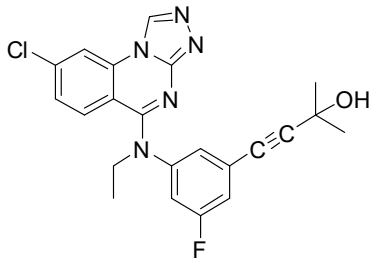
[2206] Síntesis de N-etilo-7-fluoro-1-metil-N-[3-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]fenilo]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de N-etilo-7-fluoro-N-(3-yodofenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (25 mg, 0.0559 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1-etinil-1-metil-ciclopropano (5.6 mg, 0.07 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.57 mg, 2.2 μmol), CuI (0.3 mg, 0.002 mmol) y trietilamina (0.2 mL, 1.12 mmol) y la mezcla fue Purgada con nitrógeno y calentada a 84 °C por 10 min. Al finalizar, la mezcla fue particionado entre EA (20 mL) y agua (20 mL), orgánicos separados y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (dd, J = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 10.1, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.73 (q, J = 4.1 Hz, 2H); MS (m/z) 400.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 745. N-etilo-7-fluoro-N-(3-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



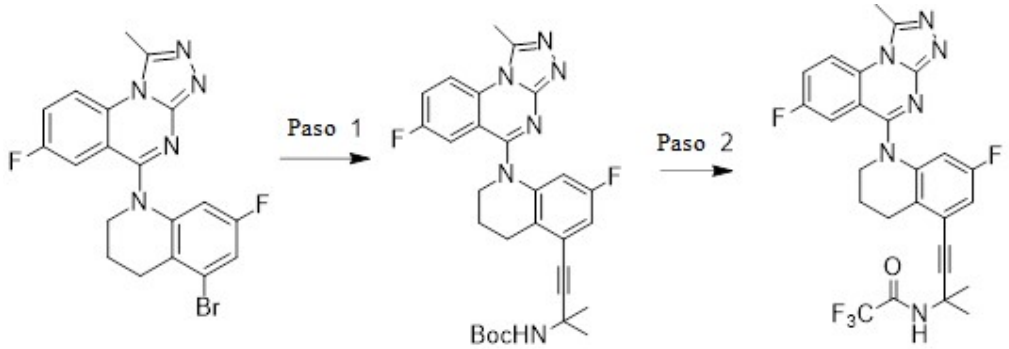
[2207] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 4H), 6.76 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.73 (q, J = 4.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 386.2.

Ejemplo 746. N-etilo-7-fluoro-N-(3-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2208] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H); LCMS(m/z) 424.1.

Ejemplo 747. 2,2,2-trifluoro-N-[3-[7-fluoro-1-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-5-il]-1,1-dimetil-prop-2-inil]acetamida

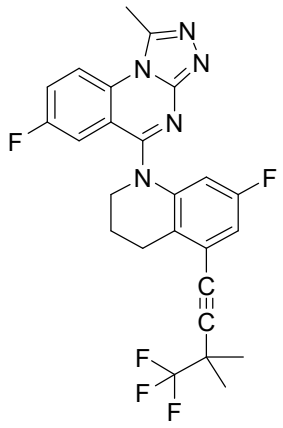


[2209] Paso 1: síntesis de N-[3-[7-fluoro-1-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-5-il]-1,1-dimetil-prop-2-inil]carbamato de terc-butilo. 5-(5-Bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (90 mg, 209 μmol), N-(1,1-dimetilprop-2-inil)carbamato de terc-butilo (153 mg, 837 μmol) se disolvieron en N-metil-2-pirrolidona (2 ml). Bromuro de zinc (236 mg, 1050 μmol), Dicloruro de (1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (17 mg, 21 μmol) y trietilamina (0.44 ml, 3140 μmol) se añadieron. La mezcla se burbujeó con N_2 durante 1 minuto y luego se calentó a 105°C por 14 h minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y agua fueron agregados a la mezcla. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso.

[2210] Paso 2: síntesis de 2,2,2-trifluoro-N-[3-[7-fluoro-1-(7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-5-il]-1,1-dimetil-prop-2-inil]acetamida. Al residuo crudo obtenido de arriba se añadió DCM (4 ml) y se enfrió a 0 ºC.. TFA (2 ml) se añadió lentamente.Después de agitar a ta por 1 h, la mezcla de reacción se

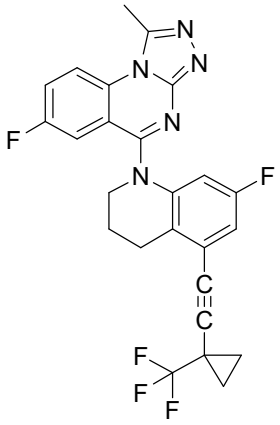
concentró en una secuencia mediante coevaporación con DCM varias veces.. Al residuo crudo se añadió DCM (4 ml) seguido de la adición de trietilo amina (0.23 ml, 1.67 mmol) y cloruro acético (0.06 ml, 0.84 mmol) a 0 ºC.. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 h, La reacción se apagó con agua (1 ml). La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada y concentrada. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando MeOH al 0-15% en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se recogido y concentrado. Se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.48 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.79 (s, 6H); LCMS(m/z) 529.4.

Ejemplo 748. 7-fluoro-5-(7-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



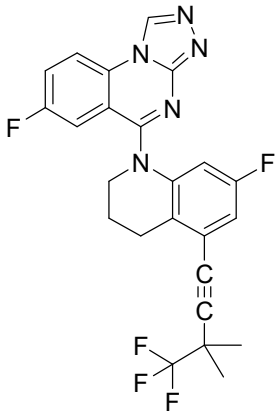
[2211] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8.52 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.4, 7.5, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.60 (s, 6H); LCMS(m/z) 486.4.

Ejemplo 749. 7-fluoro-5-(7-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



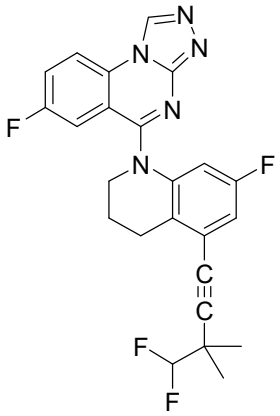
[2212] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.52 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.4, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11 – 3.05 (m, 2H), 2.22 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 2H); LCMS(m/z) 484.4.

Ejemplo 750. 7-fluoro-5-(7-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



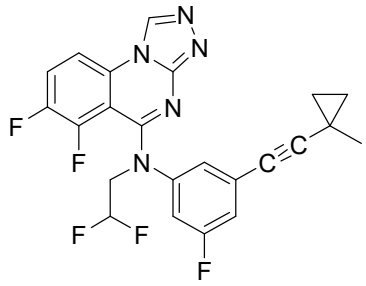
[2213] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.72 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H); LCMS(m/z) 472.4.

Ejemplo 751. 5-(5-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-7-fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



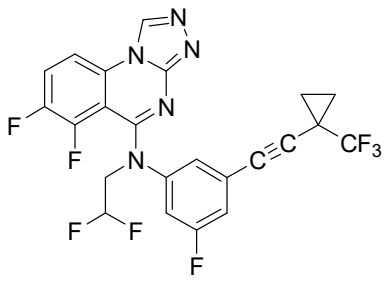
[2214] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. 1H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 9.30 (s, 1H), 8.26 (dt, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 5.87 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.18 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 6H); LCMS(m/z) 454.4.

Ejemplo 752. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



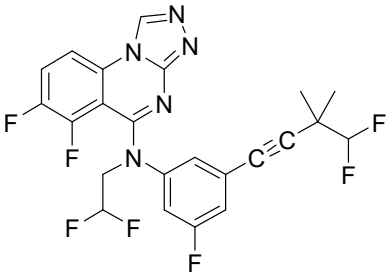
[2215] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.01 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 3H), 6.46 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.74 – 0.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 458.3.

Ejemplo 753. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



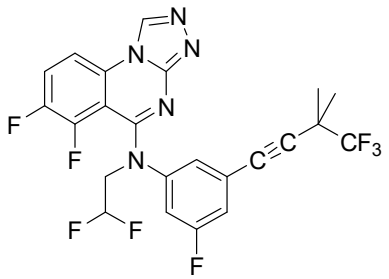
[2216] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 276. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.06 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.49 (tt, J = 55.9, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.44 – 1.38 (m, 2H), 1.30 (m, 2H); LCMS(m/z) 512.3.

Ejemplo 754. N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



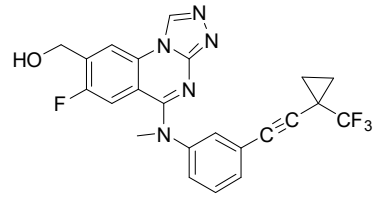
[2217] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 1H), 8.07 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (dt, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (tt, J = 56.0, 4.0 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H); LCMS(m/z) 496.3.

Ejemplo 755. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



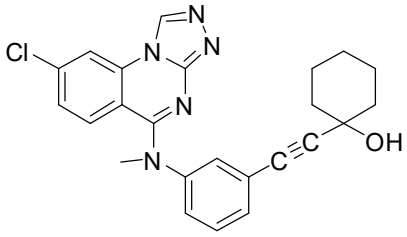
[2218] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 421. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.07 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.49 (tt, J = 55.8, 4.0 Hz, 1H), 4.69 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H); LCMS(m/z) 514.3.

Ejemplo 756. (7-fluoro-5-(metil(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)amino)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-il) metanol



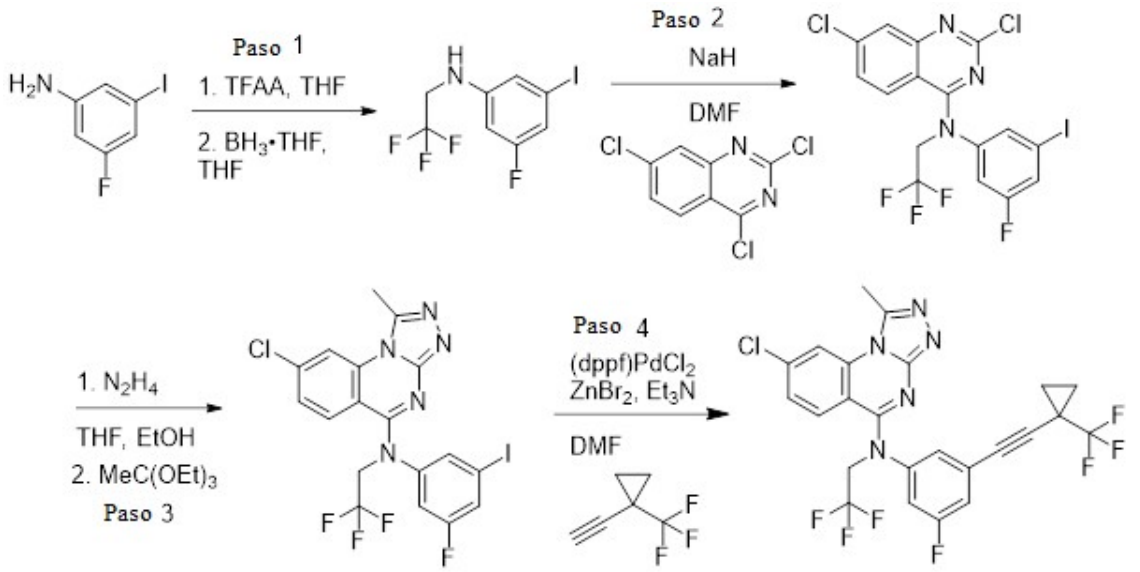
[2219] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 276. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.69 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.49 (dt, J = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.32 (m, 2H); LCMS(m/z) 456.4.

Ejemplo 757. 1-((3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)etinil)ciclohexan-1-ol



[2220] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos generales descritos para Ejemplo 276. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 5H), 1.37 – 1.26 (m, 1H); LCMS(m/z) 432.2.

Ejemplo 758. 8-cloro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2221] Paso 1: Anhídrido trifluoroacético se añadió a una solución de 3-fluoro-5-yodo-anilina (2 g, 8.44 mmol) en THF(40 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue calentada a RT y se agitó por 45 min. La mezcla de reacción luego fue apagada con sat. aq. $NaHCO_3$ y extraída con Et_2O. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$, agua, y salmuera luego se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. El material crudo fue luego disuelto en THF (40 mL) seguido de la adición de BH_3·THF (16.9 mL, 1M en THF, 16.9 mmol). La solución resultante luego se calentó a 65 °C por 16 h luego se enfrió a TA. El exceso de borano se apagó mediante la adición de MeOH (8 mL) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 3-fluoro-5-yodo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)anilina.

[2222] Paso 2: A una suspensión de NaH (71 mg, 1.86 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se añadió una solución de 3-fluoro-5-yodo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)anilina (370 mg, 1.16 mmol) en DMF (2.5 mL). La suspensión resultante fue agitada a RT por 30 min seguido de la adición de 2,4,7-tricloroquinazolina (487 mg, 2.09 mmol) como solución en DMF (5 mL). La mezcla de reacción luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, apagada con agua, y extraída con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2x), y salmuera luego se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 2,7-dicloro-N-(3-fluoro-5-yodo-fenilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina.

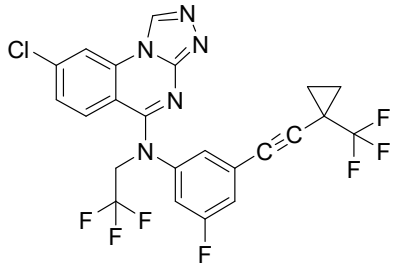
[2223] Paso 3: Hidracina (0.255 mL, 8.14 mmol) se añadió a una solución de 2,7-dicloro-N-(3-fluoro-5-yodo-fenilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina (420 mg, 0.814 mmol) en

THF(3 mL) y EtOH (6 mL). La solución resultante fue calentada a 40 °C por 3 h, luego se concentró a presión reducida para dar el producto deseado que se utilizó sin más purificación.

[2224] Una suspensión de 7-cloro-N-(3-fluoro-5-yodo-fenilo)-2-hidrazino-N-(2,2,2-trifluoroetilo)quinazolina-4-amina (200 mg, 0.391 mmol) en ortoacetato de trietilo (5 mL) fue calentada a 120 °C por 2 h, luego enfriado a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100% v/v acetato de etilo en hexanos) proporcionó 8-cloro-N-(3-fluoro-5-yodo-fenilo)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina.

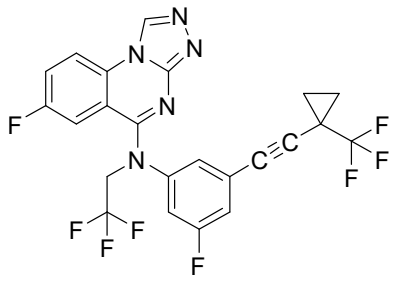
[2225] Paso 4: A una suspensión de 8-cloro-N-(3-fluoro-5-yodo-fenilo)-1-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (31.8 mg, 0.059 mmol), Complejo diclorometano dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno-paladio (II) (4.9 mg, 0.006 mmol), y dibromozinc (67 mg, 0.297 mmol) en DMF (1 mL) se añadió trietilamina (0.166 mL, 1.19 mmol). La mezcla resultante fue rociada con nitrógeno por 5 min, seguido de la adición de 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (0.01 mL, 0.073 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a 80°C por 10 min luego enfriado a temperatura ambiente y diluido con agua y acetato de etilo. Luego, la capa orgánica se lavó dos veces con agua luego salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro , y se concentró a presión reducida. Aislamiento mediante HPLC y liofilización dió el compuesto del título: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 3H), 5.11 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.40 – 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 542.

Ejemplo 759. 8-cloro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



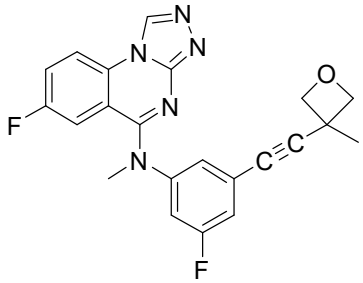
[2226] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 758, excepto que se usó ortoformiato de trietilo en vez de ortoacetato de trietilo en Paso 3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.47 – 1.41 (m, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 2H); LCMS(m/z) 528.1.

Ejemplo 760. 7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



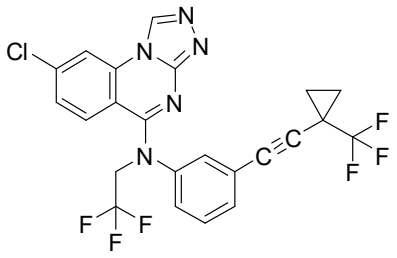
[2227] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 759, excepto que se usó 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina en vez de 2,4,7-tricloroquinazolina en Paso 2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 4H); LCMS(m/z) 512.1.

Ejemplo 761. 7-fluoro-N-(3-fluoro-5-((3-metilooxetan-3-il)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



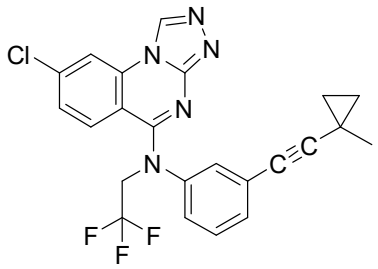
[2228] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 426. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.1, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); LCMS(m/z) 406.1.

Ejemplo 762. 8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



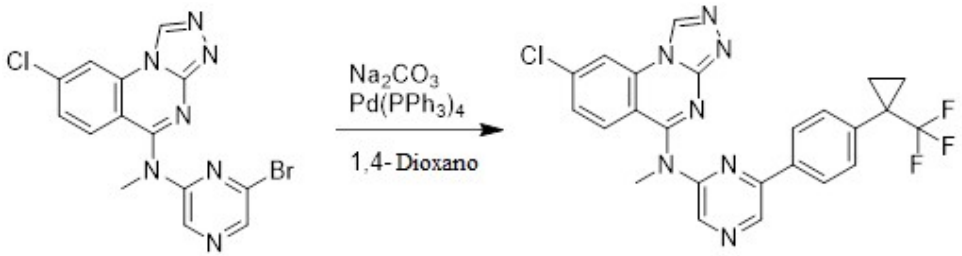
[2229] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 759, excepto que se usó 3-yodo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)anilina en vez de 3-fluoro-5-yodo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)anilina en Paso 2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 5.08 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 510.1.

Ejemplo 763. 8-cloro-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-N-(3-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2230] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 759, excepto que se usó 1-etinil-1-metilociclopropano en vez de 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano en Paso 4. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 5.06 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (dd, J = 3.9 Hz, 2H), 0.73 (dd, 2H); LCMS(m/z) 456.1.

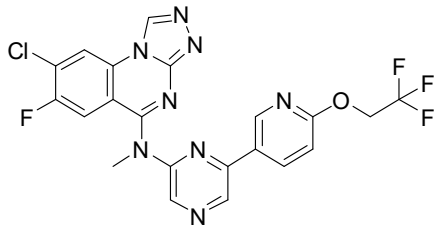
Ejemplo 764. 8-cloro-N-metil-N-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropilo)fenilo)pirazina-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2231] N-(6-Bromopirazina-2-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina fue preparado de acuerdo con el método de preparación de 8-cloro-N-(3-fluoro-5-yodofenilo)-N-(2,2,2-trifluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina as described por Ejemplo 759, excepto que se usó 6-bromo-N-metilopirazina-2-amina en vez de 3-yodo-N-(2,2,2-trifluoroetilo)anilina.

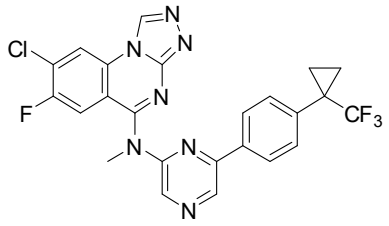
[2232] A una solución de N-(6-bromopirazina-2-il)-8-cloro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (30 mg, 77 μmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-[1-(trifluorometil)ciclopropilo]fenilo]-1,3,2-dioxaborolano en (18.7 mg, 60 μmol) 1,4-dioxano (0.75 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (4.5 mg, 3.8 μmol) y carbonato de sodio acuoso (0.115 mL, 2 N, 230 mmol). La solución resultante fue calentada a 90 °C por 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite®, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizaron las fracciones apropiadas para proporcionar el compuesto del título: 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H); LCMS(m/z) 496.1.

Ejemplo 765. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-(6-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)pirazina-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



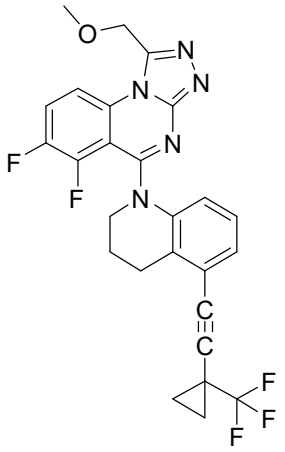
[2233] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 495. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); LCMS(m/z) 505.1.

Ejemplo 766. 8-cloro-7-fluoro-N-metil-N-(6-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropilo)fenilo)pirazina-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



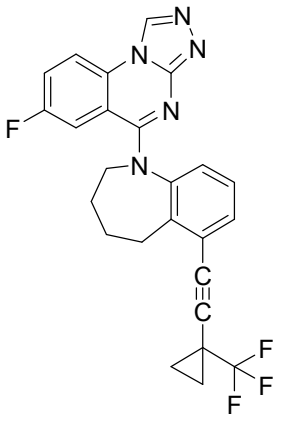
[2234] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 495. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.40 – 1.32 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 2H); LCMS(m/z) 514.1.

Ejemplo 767. 6,7-difluoro-1-(metoximetil)-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



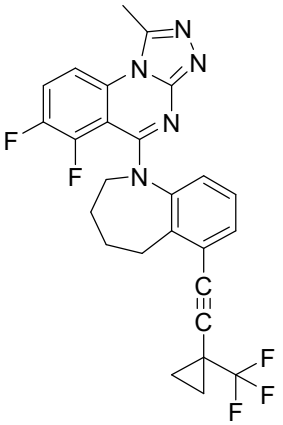
[2235] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.29 (dd, J = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 8.06 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.10 (br s, 2H), 2.21 (br s, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H); LCMS(m/z) 514.4.

Ejemplo 768. 7-fluoro-5-(6-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



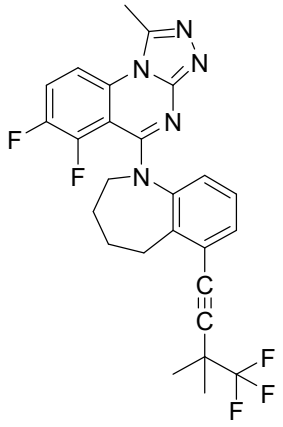
[2236] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.3, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.53 (br s, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.15 (br s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.66 (br s, 1H), 1.48 (q, J = 4.2, 3.2 Hz, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 466.4.

Ejemplo 769. 6,7-difluoro-1-metil-5-(6-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



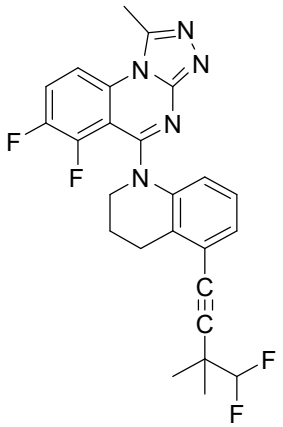
[2237] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.20 (ddd, J = 9.5, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.48 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.37 – 1.59 (m, 4H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H); LCMS(m/z) 498.4.

Ejemplo 770. 6,7-difluoro-1-metil-5-(6-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



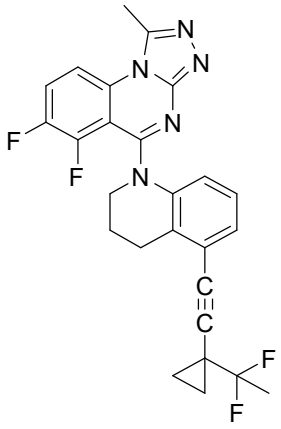
[2238] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.21 (ddd, J = 9.5, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.25-1.55 (br s, 4H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 500.4.

Ejemplo 771. 5-(5-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



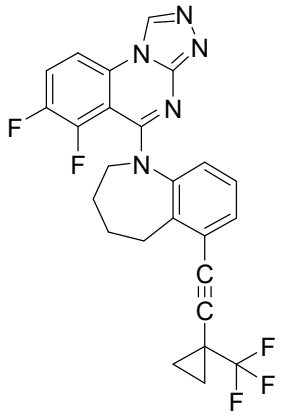
[2239] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.26 (ddd, J = 9.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 8.11 – 7.97 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.08 (br s, 2H), 3.25-2.85 (br s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.20 (br s, 2H), 1.42 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 468.3.

Ejemplo 772. 5-(5-((1-(1,1-difluoroetilo)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



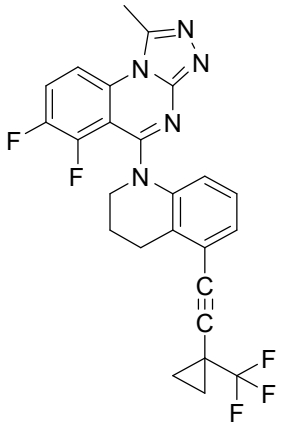
[2240] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.32 – 8.20 (m, 1H), 8.04 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (br s, 2H), 315 - 3.00 (br s, 2H), 3.08 (br s, 3H), 2.20 (br s, 2H), 1.97 – 1.79 (m, 3H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 1.15 (dq, J = 4.9, 3.3, 2.6 Hz, 2H); LCMS(m/z) 480.3.

Ejemplo 773. 6,7-difluoro-5-(6-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



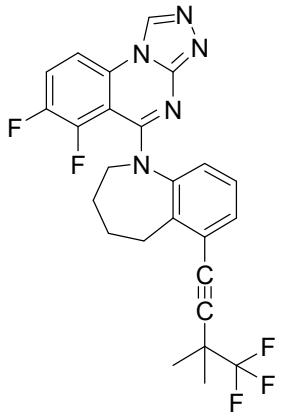
[2241] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.3, 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 3.71 – 3.35 (m, 2H), 1.94 (d, J = 6.8 Hz, 5H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.38 (s, 2H); LCMS(m/z) 484.3.

Ejemplo 774. 6,7-difluoro-1-metil-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



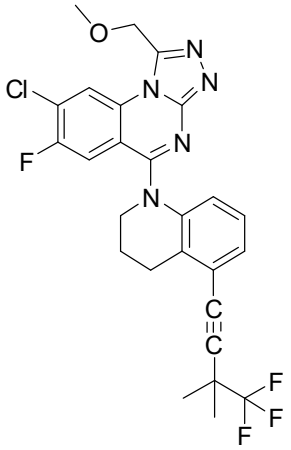
[2242] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.11 (ddd, J = 9.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.03 (m, 5H), 2.31 – 2.02 (br s, 2H), 1.48 – 1.29 (m, 4H); LCMS(m/z) 484.3.

Ejemplo 775. 6,7-difluoro-5-(6-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



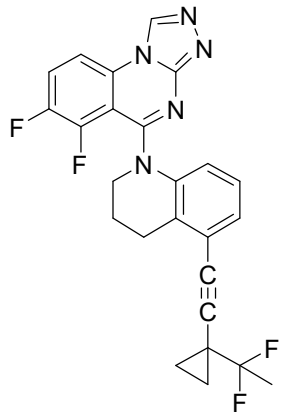
[2243] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.56 – 9.29 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 – 7.69 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.76 – 6.59 (m, 1H), 5.59 – 5.44 (m, 1H), 4.36 (d, J = 189.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 1.98 (d, J = 72.6 Hz, 5H), 1.65 – 1.51 (m, 6H); LCMS(m/z) 486.3.

Ejemplo 776. 8-cloro-7-fluoro-1-(metoximetil)-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



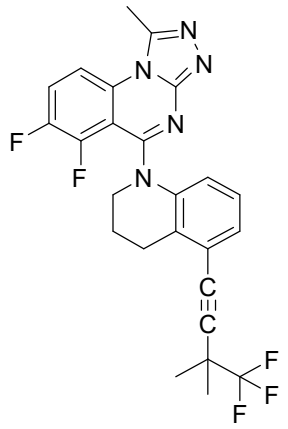
[2244] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 500, excepto que se usó 1,1,1,2-tetrametoxietano y [7-cloro-6-fluoro-4-[5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]quinazolina-2-il]hidracina en vez de 1,1,1-trietoximetano y 7-bromo-6-fluoro-2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 532.4.

Ejemplo 777. 5-(5-((1-(1,1-difluoroetilo)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



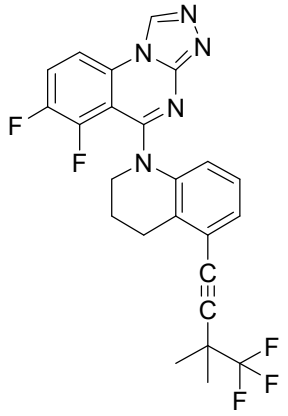
[2245] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.10 (ddd, J = 9.2, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.89 (t, J = 17.9 Hz, 3H), 1.34 – 1.21 (m, 2H), 1.12 (ddq, J = 4.8, 3.1, 2.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 466.3.

Ejemplo 778. 6,7-difluoro-1-metil-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



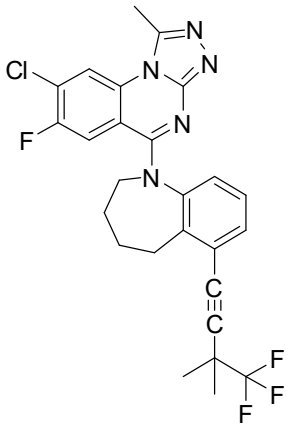
[2246] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.15 (ddd, J = 9.6, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (br s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.48 – 1.88 (br s, 2H), 1.57 (s, 6H); LCMS(m/z) 486.3.

Ejemplo 779. 6,7-difluoro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



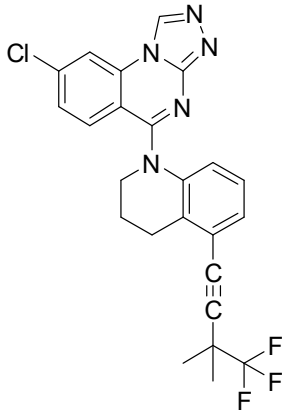
[2247] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.24 (ddd, J = 9.3, 4.1, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 – 6.89 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.18 (br s, J = 20.9 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 472.3.

Ejemplo 780. 8-cloro-7-fluoro-1-metil-5-(6-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2248] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 500, excepto que se usó [7-cloro-6-fluoro-4-[6-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-1-il]quinazolina-2-il]hidracina en vez de 7-bromo-6-fluoro-2-hidrazineilo-N-metil-N-fenilquinazolina-4-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 3.48 (br s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.94 (s, 4H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 516.4.

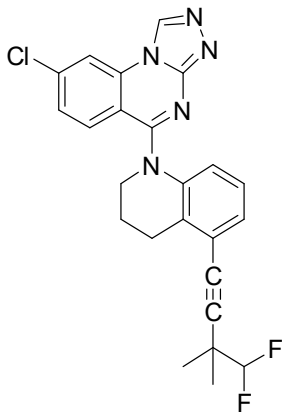
Ejemplo 781. 8-cloro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2249] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J

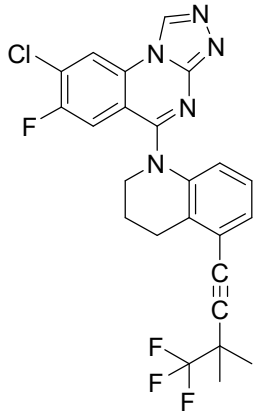
= 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H); LCMS(m/z) 470.4.

Ejemplo 782. 8-cloro-5-(5-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2250] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.55 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 1.1 Hz, 6H); LCMS(m/z) 452.4.

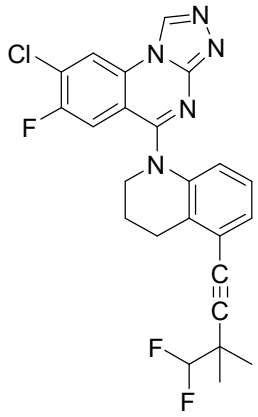
Ejemplo 783. 8-cloro-7-fluoro-5-(5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2251] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 523, excepto que se usó 7-fluoro-5-[5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina en vez de 5-(5-(ciclopropiloetinil)-3,4-

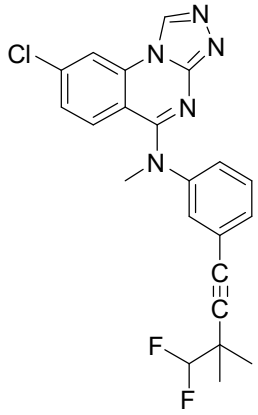
dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.40 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H); LCMS(m/z) 488.4.

Ejemplo 784. 8-cloro-5-(5-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2252] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.45 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 56.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 470.3.

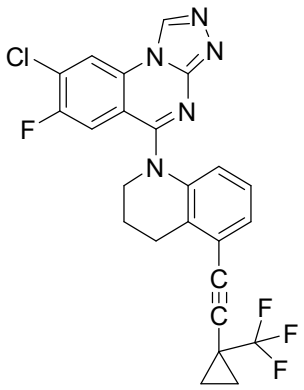
Ejemplo 785. 8-cloro-N-(3-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2253] El compuesto del título fue sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 522. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d$_4$) δ 9.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

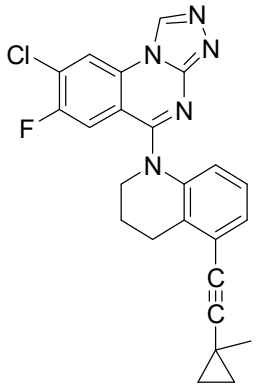
7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.43 (ddd, J = 9.1, 5.6, 2.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (d, J = 1.2 Hz, 6H); LCMS(m/z) 426.3.

Ejemplo 786. 8-cloro-7-fluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2254] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 523, excepto que se usó 5-[5-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropilo]etinil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina en vez de 5-(5-(ciclopropiloetinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.67 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.21 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 5.0, 4.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 2H); LCMS(m/z) 486.2.

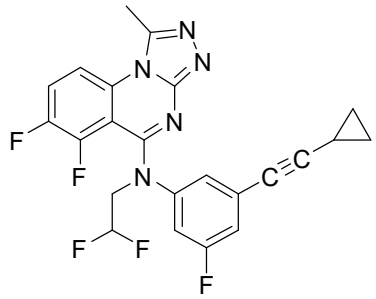
Ejemplo 787. 8-cloro-7-fluoro-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2255] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 523, excepto que se usó 7-fluoro-5-[5-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-

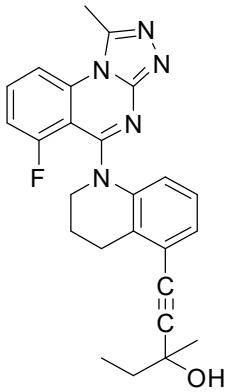
[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina en vez de 5-(5-(ciclopropiloetinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-8-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9.61 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.04 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.84 – 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 432.3.

Ejemplo 788. N-(3-(ciclopropiloetinil)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2256] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.08 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.68 – 6.35 (m, 1H), 4.61 (td, J = 15.6, 15.0, 3.7 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.50 (ddd, J = 13.5, 8.6, 5.3 Hz, 1H), 0.90 – 0.83 (m, 2H), 0.70 (dt, J = 6.9, 3.4 Hz, 2H); LCMS(m/z) 458.2.

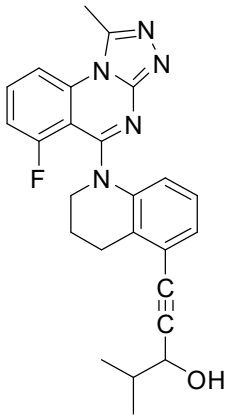
Ejemplo 789. 1-(1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-3-metilopent-1-in-3-ol



[2257] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 – 3.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 – 2.73

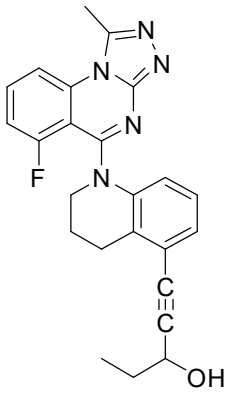
(m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.69 (tt, J = 13.3, 6.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 430.2.

Ejemplo 790. 1-(1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-4-metilopent-1-in-3-ol



[2258] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 11.7, 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.75 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 2.21 – 1.98 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.01 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 6H); LCMS(m/z) 430.2.

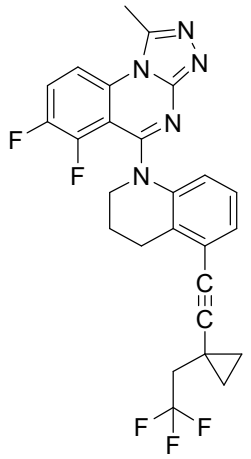
Ejemplo 791. 1-(1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)pent-1-in-3-ol



[2259] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 2H),

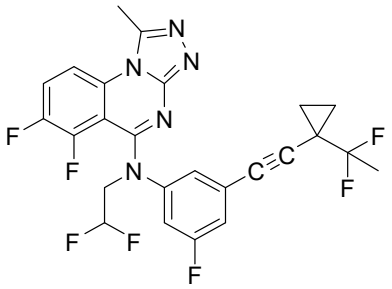
3.00 (s, 3H), 2.89 – 2.69 (m, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS(m/z) 416.2.

Ejemplo 792. 6,7-difluoro-1-metil-5-(5-((1-(2,2,2-trifluoroetilo)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



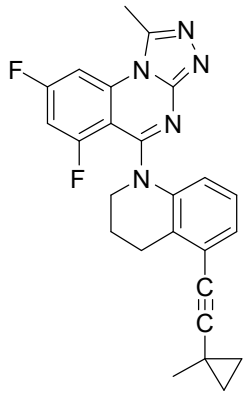
[2260] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 8.09 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.09 – 1.85 (m, 2H), 1.15 – 1.04 (m, 4H); LCMS(m/z) 498.2.

Ejemplo 793. N-(2,2-difluoroetilo)-N-(3-((1-(1,1-difluoroetilo)ciclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



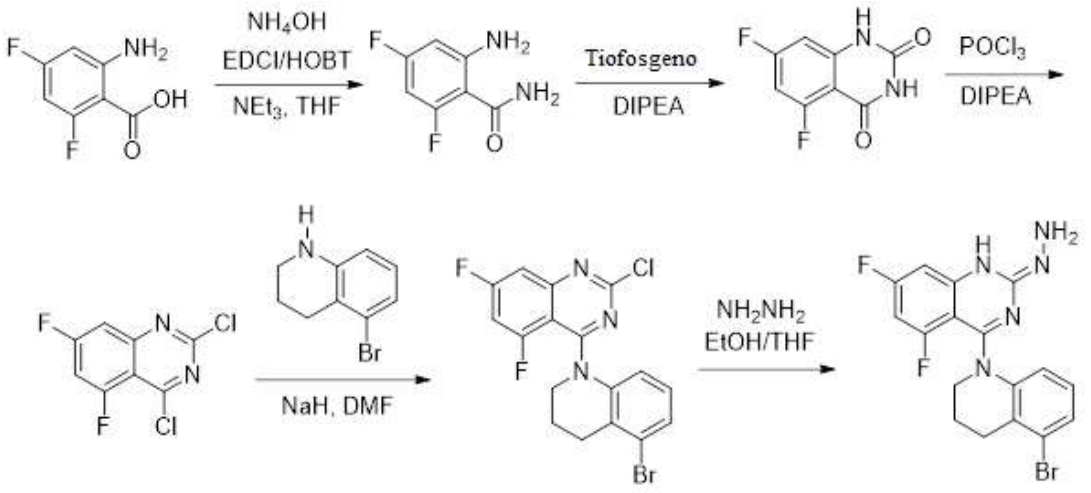
[2261] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 8.07 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 55.9, 3.8 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 16.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.79 (t, J = 18.5 Hz, 3H), 1.25 – 1.08 (m, 4H); LCMS(m/z) 522.1.

Ejemplo 794. 6,8-difluoro-1-metil-5-(5-((1-metilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2262] El Compuesto del título se sintetizó según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 795 usando 1-etinil-1-metilociclopropano en lugar de 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 11.8, 9.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.72 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 – 2.71 (m, 2H), 2.38 – 1.96 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.79 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 430.2.

Ejemplo 795. 6,8-difluoro-1-metil-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



[2263] Síntesis de 2-amino-4,6-difluorobenzamida: Una solucion de ácido 2-amino-4,6-difluoro benzoico(1.5 g, 8.66 mmol), trietilo amina (3.5 g, 34.7 mmol), EDCI.HCl (3.3 g, 17.3 mmol), y HOBt (2.9 g, 21.7 mmol) en THF(86.0 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 1h, seguido de la adición de una solución de NH_4OH (5.6 g, 477 mmol, 61.0 mL) y la

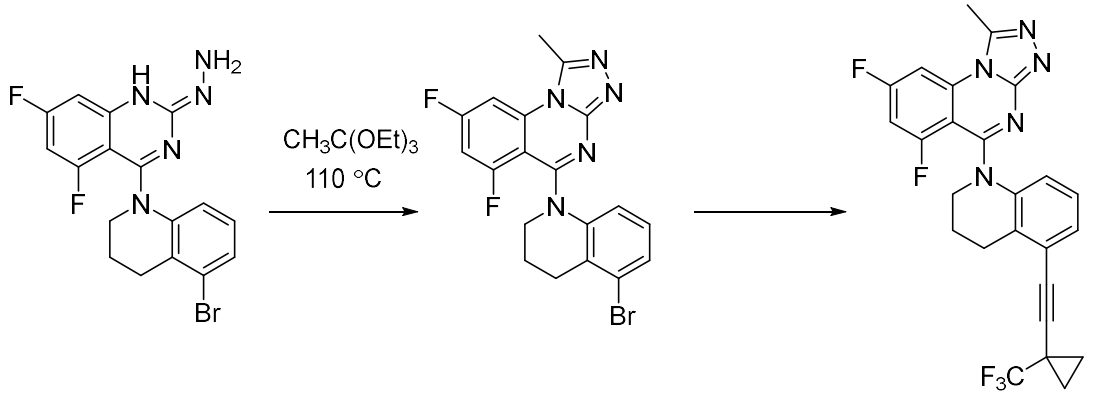
mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EA en hexanos 0-100% para proporcionar el producto. MS (m/z) 172.8 $[M+H]^+$.

[2264] Síntesis de 5,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona: A una solución de 2-amino-4,6-difluorobenzamida (492 mg, 2.86 mmol) en dioxano (1.1 mL) se añadió DIPEA (924 mg, 7.14 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 minutos, seguido de la adición de trifosgeno (1.2 g, 4.08 mmol). Se quitó el baño frío, y la mezcla se calentó a 100 °C por 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto se trituró con DCM, se filtró, y secado al vacío antes de usar. MS (m/z) 199.2 $[M+H]^+$.

[2265] Síntesis de 2,4-dicloro-5,7-difluoroquinazolina: A una mezcla de 5,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (236 mg, 1.17 mmol) y DIPEA (317 mg, 2.45 mmol) se añadió cloruro de fosforilo (2.1 g, 14.0 mmol) gota a gota a ta y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 minutos y después se calentó a 107 °C por 1 hr. La mezcla de reacción luego se vertió cuidadosamente sobre hielo triturado y se agitó vigorosamente hasta que el sólido se rompió. El sólido se filtró, lavada con agua y luego disuelto en DCM y se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida y uso sin más purificación.

[2266] Síntesis de 4-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-cloro-5,7-difluoroquinazolina: A una solución de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (247 mg, 1.17 mmol) en DMF (1.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (58.1 mg, 1.52 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min, seguida por 2,4-dicloro-5,7-difluoroquinazolina (274 mg, 1.17 mmol) en una porción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por 16 h. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 0 °C y se apagó con unas gotas de una solución de sat. NH_4Cl (acuoso) y se agitó hasta que el sólido precipitó. El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexanos:éter dietílico 4:1 y secado al vacío y se utilizó sin más purificación. MS (m/z) 410.4 $[M+H]^+$.

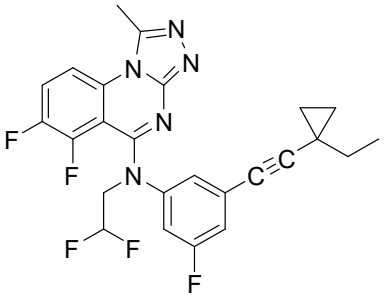
[2267] Síntesis de (*E*)-4-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-5,7-difluoro-2-hidrazono-1,2-dihidroquinazolina: A una solución de 4-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-cloro-5,7-difluoroquinazolina (330 mg, 0.804 mmol) en THF(10.0 mL) y etanol(5.00 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (644 mg, 20.1 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EA y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. MS (m/z) 406.3 $[M+H]^+$.



[2268] Síntesis de 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,8-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de (*E*)-*N*-(3-bromofenilo)-6,7-dicloro-2-hidrazono-*N*-metil-1,2-dihidroquinazolina-4-amina (124 mg, 0.305 mmol) y ortoacetato de trietilo (1.98 g, 12.2 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos:éter (4:1) y secado al vacío para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 430.3 $[M+H]^+$.

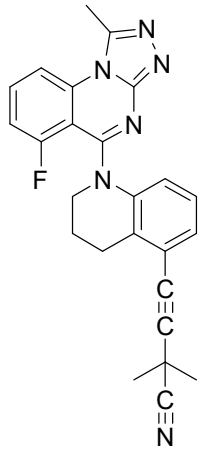
[2269] Síntesis de 6,8-difluoro-1-metil-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: una solución de 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,8-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (20.9 mg, 0.0486 mmol), bromuro de zinc (54.7 mg, 0.243 mmol), dicloruro de (1,1 '-) bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (1.79 mg, 0.00243 mmol), y trietilamina (98.3 mg, 0.972 mmol) en DMF (0.6 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (16.3 mg, 0.121 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 4H); MS (m/z) 484.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 796. N-(2,2-difluoroetilo)-N-(3-((1-etilociclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



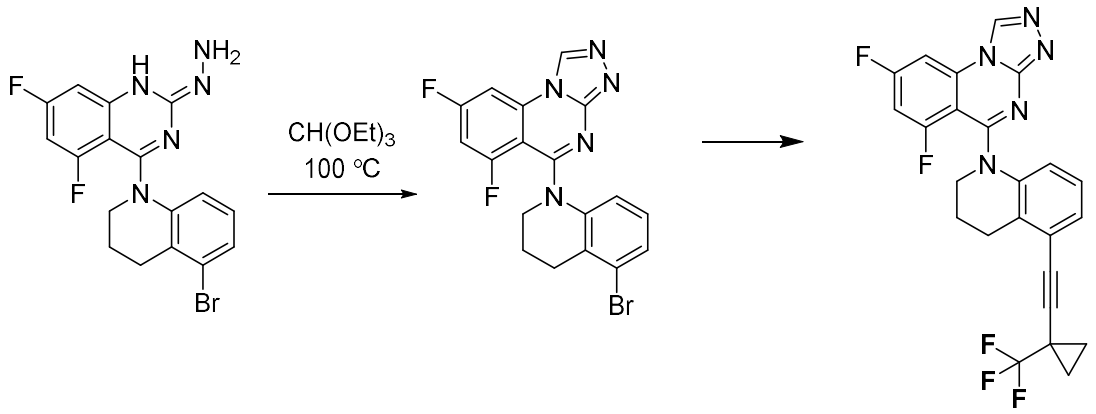
[2270] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.52 (tt, J = 56.0, 3.7 Hz, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.91 – 0.87 (m, 2H), 0.74 – 0.69 (m, 2H); LCMS(m/z) 486.2.

Ejemplo 797. 4-(1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-2,2-dimetilbut-3-inonitrilo



[2271] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.6, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98 2.82 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.77 (s, 6H); LCMS(m/z) 425.2.

Ejemplo 798. 6,8-difluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina

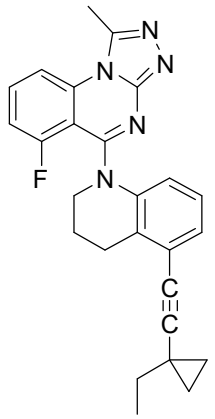


[2272] (*E*)-4-(5-Bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-5,7-difluoro-2-hidrazono-1,2-dihidroquinazolina fue preparado como se describe en Ejemplo 795.

[2273] Síntesis de 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: Una solucion de (*E*)-4-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-5,7-difluoro-2-hidrazineiloideno-1,2-dihidroquinazolina (75.8 mg, 0.197 mmol) y ortoformiato de trietilo (1.1 g, 7.46 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos:éter dietílico (4:1) y se secó a vacío para proporcionar el.MS (m/z) 416.3 $[M+H]^+$.

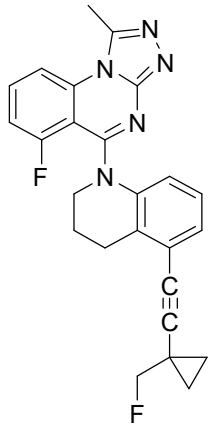
[2274] Síntesis de 6,8-difluoro-5-(5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina: una solución de 5-(5-bromo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,8-difluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina (21.6 mg, 0.0519 mmol), bromuro de zinc (58.4 mg, 0.259 mmol), dicloruro de (1,1 '-) bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (3.83 mg, 0.00519 mmol), y trietilamina (105 mg, 1.04 mmol) en DMF (0.60 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (23.4 mg, 0.156 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 14.2, 8.3 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 4H); LCMS(m/z) 470.1.

Ejemplo 799. 5-(5-((1-etilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



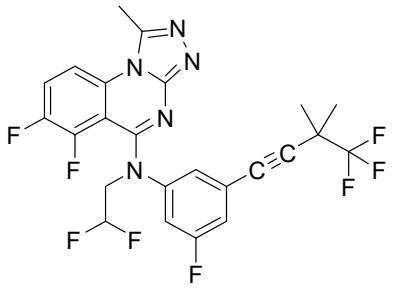
[2275] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 – 0.93 (m, 2H), 0.80 – 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 426.2.

Ejemplo 800. 6-fluoro-5-(5-((1-(fluorometil)ciclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



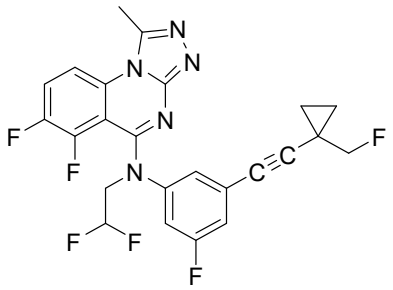
[2276] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.36 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 48.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.17 – 1.05 (m, 4H); LCMS(m/z) 430.2.

Ejemplo 801. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbut-1-in-1-il)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



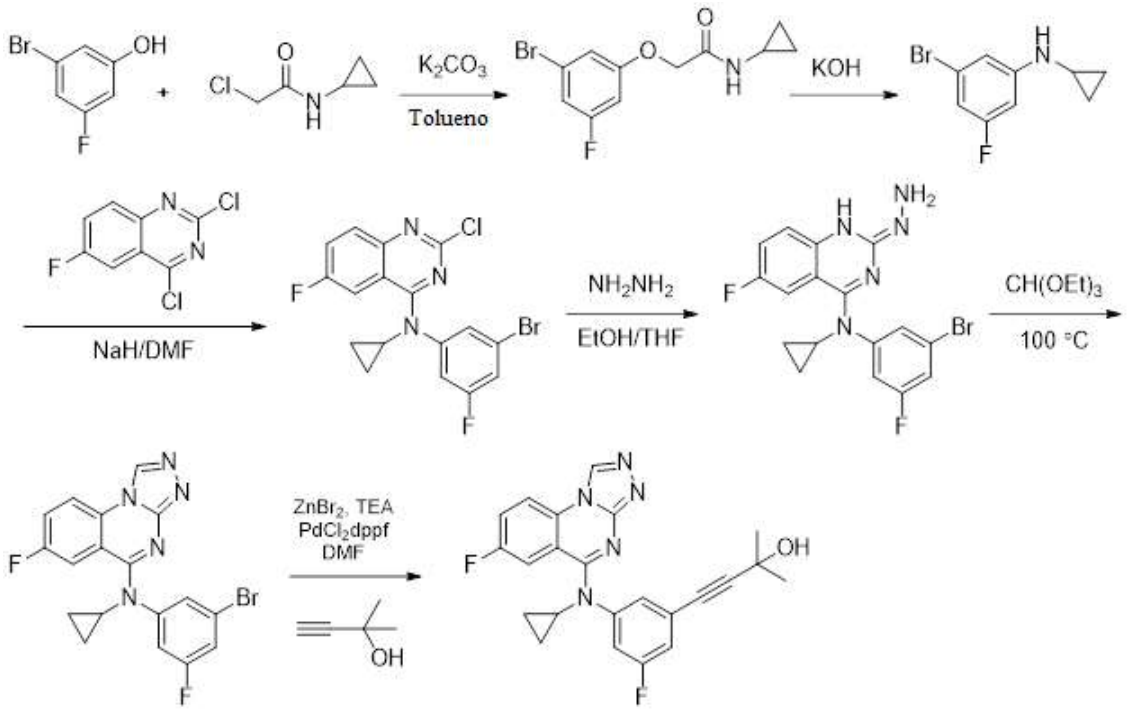
[2277] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 – 8.16 (m, 1H), 8.08 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.53 (tt, J = 55.7, 3.8 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 15.3, 14.9, 3.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); LCMS(m/z) 528.1.

Ejemplo 802. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(fluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2278] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga de acuerdo con los procedimientos descritos para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 6.52 (tt, J = 56.1, 4.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 48.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.13 – 0.99 (m, 4H); LCMS(m/z) 490.1.

Ejemplo 803. 4-(3-(ciclopropilo(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



[2279] Síntesis de 2-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-N-ciclopropiloacetamida: A una solución agitada de K_2CO_3 (2.59 g, 18.7 moles) en tolueno (7.0 mL) a temperatura ambiente se añadió 3-bromo-4-fluorofenol (3.58 g, 18.7 moles) y 2-cloro-N-ciclopropiloacetamida (1.00 g, 7.49 mmol) y la mezcla se calentó a 105 °C por 18 h. Al finalizar, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla fue disuelta en DCM, filtrada y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se usó sin más purificación. MS (m/z) 288.3 $[M+H]^+$.

[2280] Síntesis de 3-bromo-N-ciclopropilo-5-fluoroanilina: A una solución de KOH (841 mg, 15.0 mmol) en NMP (9.30 mL) y tolueno (37.0 mL) se añadió 2-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-N-ciclopropiloacetamida (2.16 g, 7.50 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C por 16 hr. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EA en hexanos 0-50% para proporcionar el producto final. MS (m/z) 230.4 $[M+H]^+$.

[2281] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-cloro-N-ciclopropilo-6-fluoroquinazolina-4-amina: A una solución de 3-bromo-N-ciclopropilo-5-fluoroanilina (318 mg, 1.38 mmol) en DMF (2.0 mL) a 0 °C se añadió NaH (60% dispersión en aceite mineral) (68.9 mg, 1.80 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 minutos, seguido de la adición de 2,4-dicloro-6-fluoro-quinazolina (300 mg, 1.38 mmol). Se quitó el baño frío, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a 0 °C y se apagó con unas gotas de una solución de sat. NH_4Cl (acuoso) y se agitó hasta que el sólido precipitó.

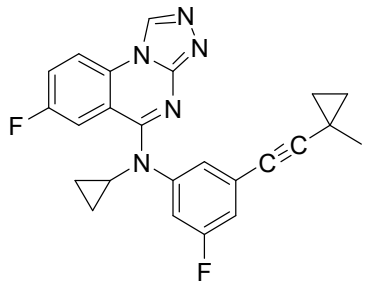
El sólido se filtró y se lavó con una mezcla de hexanos:éter dietílico 4:1 y secado al vacío y se utilizó sin más purificación. MS (m/z) 410.4 $[M+H]^+$.

[2282] Síntesis de (*E*)-N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-ciclopropilo-6-fluoro-2-hidrazono-1,2-dihidroquinazolina-4-amina: A una solución de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-2-cloro-N-ciclopropilo-6-fluoroquinazolina-4-amina (427 mg, 1.04 mmol) en THF(10.0 mL) y etanol(5.00 mL) se añadió Hidrazina monohidrato (833 mg, 26.0 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Al finalizar, la reacción se diluyó con EA y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. MS (m/z) 406.5 $[M+H]^+$.

[2283] Síntesis de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-ciclopropilo-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Una solucion de (*E*)-N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-ciclopropilo-6-fluoro-2-hidrazono-1,2-dihidroquinazolina-4-amina (232 mg, 0.571 mmol) y ortoformiato de trietilo (3.39 g, 22.8 mmol) fue calentada a 110 °C por 16 h. Al finalizar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto crudo se trituró con heptano y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos:éter dietílico (4:1) y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado. MS (m/z) 416.3 $[M+H]^+$.

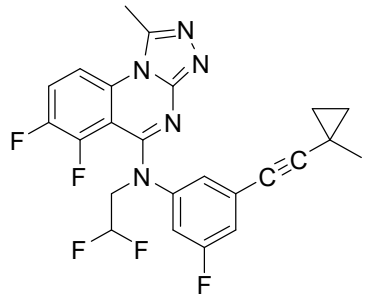
[2284] Síntesis de 4-(3-(ciclopropilo(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol: Una solucion de N-(3-bromo-5-fluorofenilo)-N-ciclopropilo-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina (24.5 mg, 0.0589 mmol), bromuro de zinc (66.3 mg, 0.294 mmol), dicloruro de (1,1 ‘-) bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (2.17 mg, 0.00294 mmol), y trietilamina (119 mg, 1.18 mmol) en DMF (0.60 mL) se purgó con gas nitrógeno por 5 minutos. 2-Metilobut-3-in-2-ol (14.9 mg, 0.177 mol) luego se agregó y la mezcla se calentó a 100 °C por 30 minutos. Al finalizar, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y acetato de etilo y sat. NH_4Cl (acuoso) fueron agregados a la mezcla. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío.El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0.1% ácido trifluoroacético en acetonitrilo/agua) proporcionando el título Compuesto como la sal mono-TFA.1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.01 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 0.86 (q, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H); MS (m/z) 420.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 804. 4-(3-(ciclopropilo(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



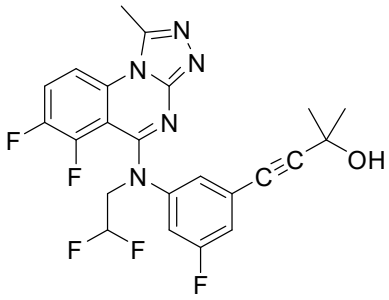
[2285] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 803. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 7.97 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (q, J = 6.4, 5.8 Hz, 2H), 0.92 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.73 (q, J = 4.0 Hz, 2H); LCMS(m/z) 416.1.

Ejemplo 805. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



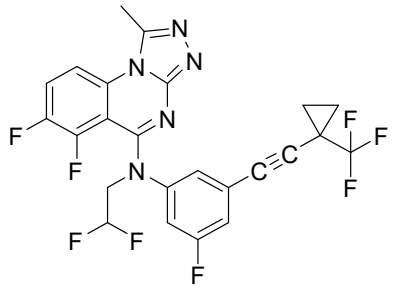
[2286] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.52 (tt, J = 55.9, 3.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.92 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.73 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 472.1.

Ejemplo 806. 4-(3-((6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(2,2-difluoroetilo)amino)-5-fluorofenilo)-2-metilbut-3-in-2-ol



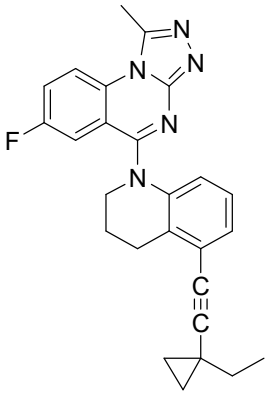
[2287] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 8.08 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 (tt, J = 56.0, 3.8 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 15.3 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); LCMS(m/z) 476.1.

Ejemplo 807. N-(2,2-difluoroetilo)-6,7-difluoro-N-(3-fluoro-5-((1-(trifluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



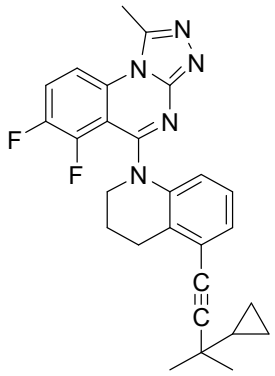
[2288] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (dd, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.53 (tt, J = 55.9, 3.6 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.46 – 1.34 (m, 4H); LCMS(m/z) 526.1.

Ejemplo 808. 5-(5-((1-etilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-7-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



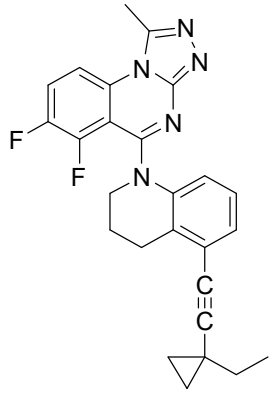
[2289] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (dd, J = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.1, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.11 (p, J = 6.0 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.80 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 426.2.

Ejemplo 809. 5-(5-(3-ciclopropilo-3-metilbut-1-in-1-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



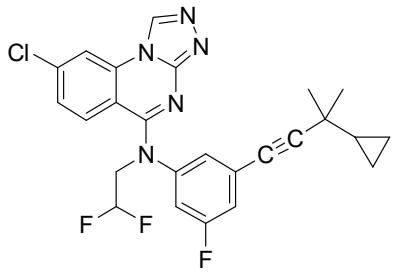
[2290] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.19 – 1.93 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 0.96 – 0.90 (m, 1H), 0.44 (d, J = 5.1 Hz, 4H); LCMS(m/z) 458.2.

Ejemplo 810. 5-(5-((1-etilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6,7-difluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



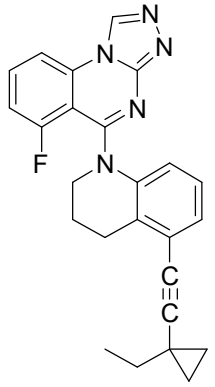
[2291] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 – 8.07 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 – 3.82 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.90 – 2.71 (m, 2H), 2.16 – 1.89 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.78 (q, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS(m/z) 444.2.

Ejemplo 811. 8-cloro-N-(3-(3-ciclopropilo-3-metilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



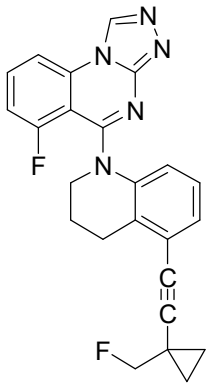
[2292] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 421. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 – 6.38 (m, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 2H), 1.27 (s, 6H), 0.90 (s, 1H), 0.37 (m, 4H); LCMS(m/z) 484.1.

Ejemplo 812. 5-(5-((1-etilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



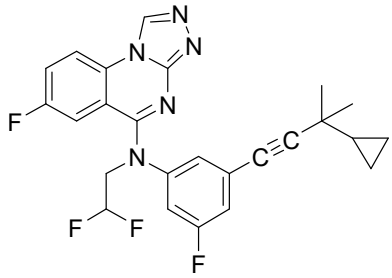
[2293] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 2H), 2.15 – 1.91 (m, 2H), 1.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.96 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.80 – 0.75 (m, 2H); LCMS(m/z) 412.2.

Ejemplo 813. 5-(5-((1-fluorometilociclopropilo)etinil)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina



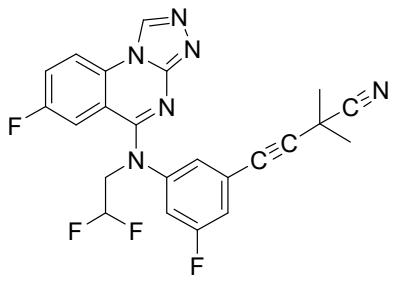
[2294] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 719. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 11.9, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 2.99 – 2.81 (m, 2H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.16 – 1.07 (m, 4H); LCMS(m/z) 416.1.

Ejemplo 814. N-(3-(3-ciclopropilo-3-metilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-(2,2-difluoroetilo)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



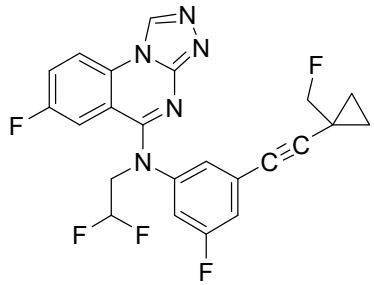
[2295] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 17.2, 2.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.72 – 6.40 (m, 1H), 4.63 – 4.47 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.92 – 0.85 (m, 1H), 0.43 – 0.31 (m, 4H); LCMS(m/z) 468.2.

Ejemplo 815. 4-(3-((2,2-difluoroetilo)(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2,2-dimetilbut-3-inonitrilo



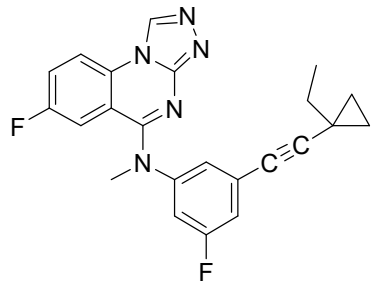
[2296] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 – 9.75 (s, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 1H), 7.91 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 6H); LCMS(m/z) 453.1.

Ejemplo 816. 4-(3-((2,2-difluoroetilo)(7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)amino)-5-fluorofenilo)-2,2-dimetilbut-3-inonitrilo



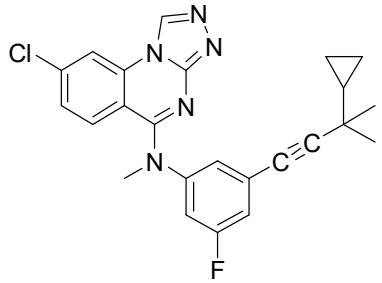
[2297] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (tt, J = 56.0, 3.9 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 14.4, 3.7 Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 1.12 – 1.01 (m, 4H); LCMS(m/z) 458.1.

Ejemplo 817. N-(3-((1-etilociclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



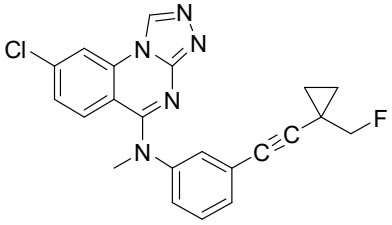
[2298] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 690. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 0.75 – 0.71 (m, 2H); LCMS(m/z) 404.1.

Ejemplo 818. 8-cloro-N-(3-(3-ciclopropilo-3-metilbut-1-in-1-il)-5-fluorofenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



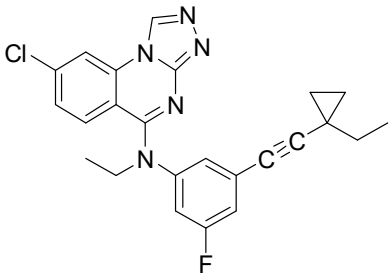
[2299] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 0.88 (tt, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 0.39 – 0.33 (m, 4H); LCMS(m/z) 434.1.

Ejemplo 819. 8-cloro-N-(3-((1-(fluorometil)ciclopropilo)etinil)fenilo)-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



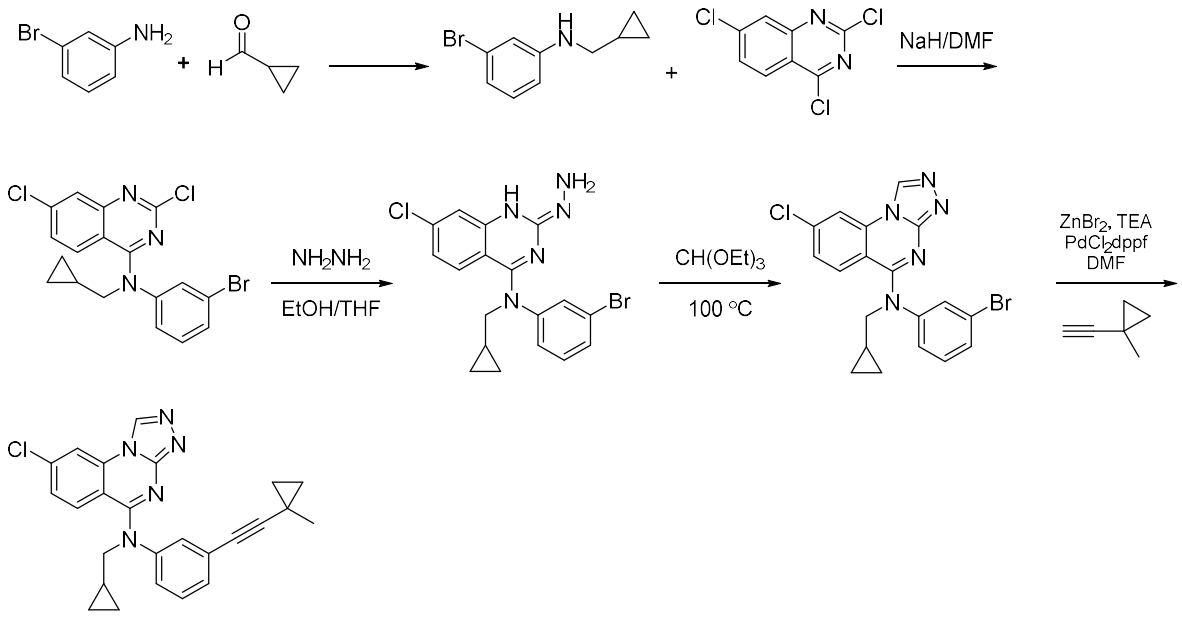
[2300] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 5H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 48.5 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 4H); LCMS(m/z) 406.1.

Ejemplo 820. 8-cloro-N-etilo-N-(3-((1-etilociclopropilo)etinil)-5-fluorofenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2301] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.91 – 0.86 (m, 2H), 0.75 – 0.70 (m, 2H); LCMS(m/z) 434.1.

Ejemplo 821. 8-cloro-N-(ciclopropilometil)-N-(3-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina



[2302] Síntesis de 3-bromo-N-(ciclopropilometil) anilina: A una solución de aldehído de ciclopropano (204 mg, 2.91 mmol) y 3-bromoanilina (500 mg, 2.91 mmol) en DCM (4.20 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.30 g, 6.13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 48 h. Al finalizar, la reacción se apagó con solución sat. de bicarbonato de sodio (se observan burbujas), y la mezcla fue se transfirió a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentró a presión reducida. El producto bruto se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EA en hexanos 0-30% para proporcionar el producto. MS (m/z) 227.9 $[M+H]^+$.

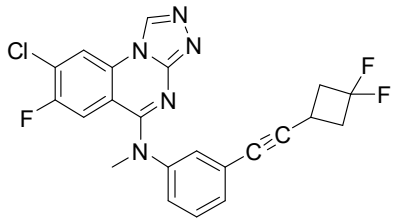
[2303] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-(ciclopropilometil)quinazolina-4-amina: Este intermedio se preparó de manera similar a la descrita en Ejemplo 803 usando 3-bromo-N-(ciclopropilometil)anilina y 2,4,7-tricloroquinazolina.

[2304] Síntesis de (E)-N-(3-bromofenilo)-7-cloro-N-(ciclopropilometil)-2-hidrazono-1,2-dihidroquinazolina-4-amina: Este intermedio se preparó de manera similar a la descrita en Ejemplo 803 usando N-(3-bromofenilo)-2,7-dicloro-N-(ciclopropilometil)quinazolina-4-amina.

[2305] Síntesis de N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-(ciclopropilometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: Este intermedio se preparó de manera similar a la descrita en Ejemplo 803 usando (E)-N-(3-bromofenilo)-7-cloro-N-(ciclopropilometil)-2-hidrazono-1,2-dihidroquinazolina-4-amina.

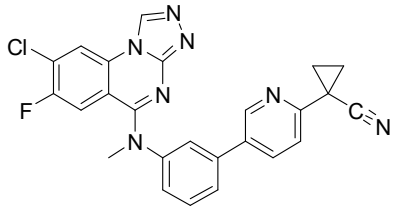
[2306] Síntesis de 8-cloro-N-(ciclopropilometil)-N-(3-((1-metilociclopropilo)etinil)fenilo)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina: El compuesto del título fue sintetizado usando el método descrito en Ejemplo 803 usando N-(3-bromofenilo)-8-cloro-N-(ciclopropilometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina y 1-etinil-1-metilociclopropano. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.91 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 0.72 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.42 – 0.36 (m, 2H), 0.12 (m, 2H); MS (m/z) 428.1 $[M+H]^+$.

<u>Ejemplo 822. 8-cloro-N-(3-((3,3-difluorociclobutilo)etinil)fenilo)-7-fluoro-N-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-amina</u>



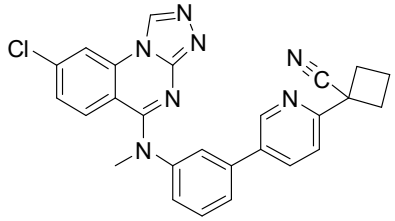
[2307] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 447. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 6.98 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.00 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H); LCMS(m/z) 442.2.

Ejemplo 823. 1-(5-(3-((8-cloro-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo



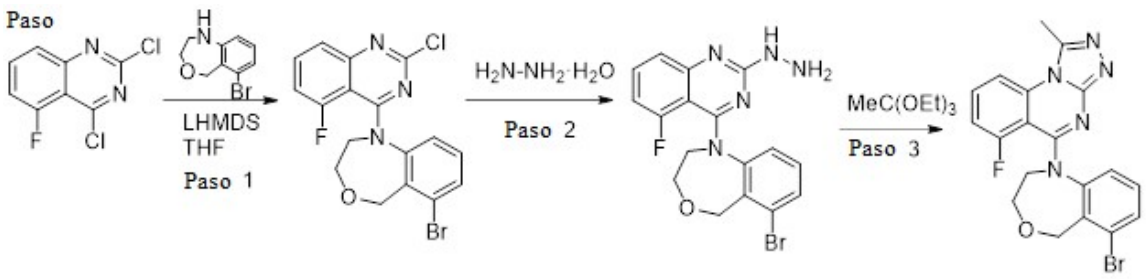
[2308] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 527. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 2H); LCMS(m/z) 470.1.

Ejemplo 824. 1-(5-(3-((8-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)(metil)amino)fenilo)piridin-2-il) ciclobutan-1-carbonitrilo



[2309] El compuesto del título fue sintetizado de manera análoga a la preparación para Ejemplo 527. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 – 2.68 (m, 4H), 2.35 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H); LCMS(m/z) 466.1.

Ejemplo 825. 6-bromo-1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina

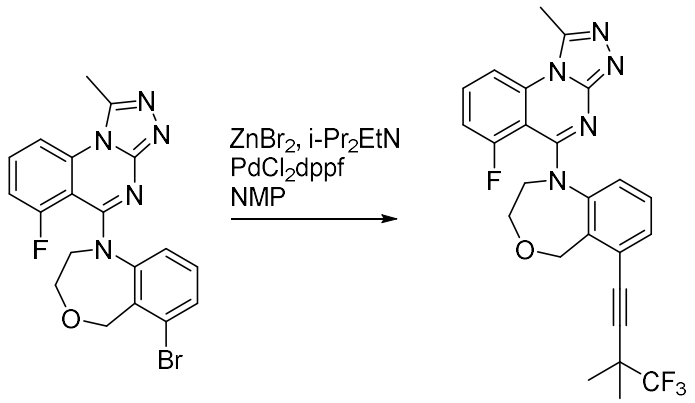


[2310] Paso 1: Preparación de 6-bromo-1-(2-cloro-5-fluoro-quinazolina-4-il)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina: 6-Bromo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepina (300 mg, 1.32 mmol) fue tratado con LHMDS (1.0 M THF solution Aldrich, 1.45 mL, 1.45 mmol, 1.1 equiv) en THF(10 mL) a ta por 20 min. A la mezcla de reacción se añadió 2,4-dicloro-5-fluoro-quinazolina (285 mg, 1.32 mmol, 1 equiv.) se agitó a la misma temperatura por 1 h. La mezcla se sometió al siguiente paso sin un procedimiento de elaboración.

[2311] Paso 2: Preparación de [4-(6-bromo-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepin-1-il)-5-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina: La mezcla de reacción contiene 6-bromo-1-(2-cloro-5-fluoro-quinazolina-4-il)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina (desde el paso 1) en etanol (2 mL) y THF (4 mL) fue tratado con hidrato de hidrazina (1912 mg, 38.2 mmol, 27 eq) a 60 °C por 1 h. A la mezcla se le añadió agua (30 mL) y el conjunto fue extraído con EtOAc (30 mL, x3). La capa orgánica fue se lavó con salmuera (30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente orgánico fue se eliminó a presión reducida para dar producto critico. El producto crudo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa. para dar [4-(6-bromo-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepin-1-il)-5-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{17}H_{15}BrFN_5O$: 404.04 (M-1+1), 406.04 (M+1+1), encontrado: 404.29 (M-1+1), 406.20 (M+1+1).

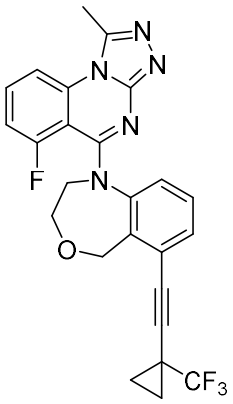
[2312] Paso 3: Preparación de 6-bromo-1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina: Una solucion de [4-(6-bromo-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepin-1-il)-5-fluoro-quinazolina-2-il]hidracina (275 mg, 0.68 mol, del paso2) en ortoacetato de trietilo (552 mg, 3.40 mmol, 5 eq) se calentó a 120 °C por 16 h. A la mezcla de reacción se añadió hexano (5 ml) para formar un precipitado. El precipitado fue recogido por una filtración a través de un filtro de vidrio para dar el compuesto del título: ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.18 – 8.09 (m, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 12.3, 8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.20 (br s, 4H), 4.06 (br s, 2H), 3.05 (s, 3H); LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{19}H_{15}BrFN_5O$: 428.04 (M-1+1), 430.04 (M+1+1), found: 428.25 (M-1+1), 430.20 (M+1+1).

Ejemplo 826. 1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-6-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina



[2313] 6-bromo-1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina (Ejemplo 825, 11.1 mg, 0.0258 mmol), 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino (21.1 mg, 0.155 mmol, 6 equiv.), DIPEA (33.4 mg, 0.258 mmol, 10 equiv.), bromuro de zinc (58.1 mg, 0.258 mmol, 10 equiv.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (1.91 mg, 0.00258 mmol, 0.1 equiv.) se calentaron en NMP (0.3 mL) a 120 °C por 40 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una filtración, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 11.9, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.90-5.10 (br s, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.58 (s, 6H); LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{23}H_{19}FN_6$: 484.17 (M+1), found: 484.31 (M+1).

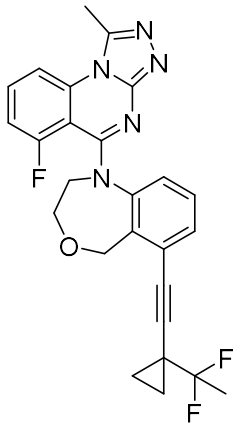
Ejemplo 827. 1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-6-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropilo]etinil]-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina



[2314] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 826, excepto que se usó 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano en vez de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H),

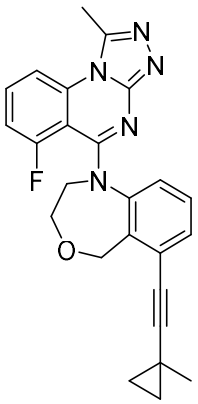
5.40 (br s, 4H), 4.15 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.42 – 1.29 (m, 2H); LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{25}H_{19}F_4N_5O$: 482.15 (M+1), found: 482.36 (M+1).

Ejemplo 828. 6-[2-[1-(1,1-difluoroetilo)ciclopropilo]etinil]-1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina



[2315] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 826, excepto que se usó 1-(1,1-difluoroetilo)-1-etinil-ciclopropano en vez de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 11.9, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 5.44 (br s, 4H), 4.14 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.89 (t, J = 18.0 Hz, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.17 (tq, J = 5.0, 3.3, 2.4 Hz, 2H); LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{26}H_{22}F_3N_5O$: 478.18 (M+1), found: 478.38 (M+1).

Ejemplo 829. 1-(6-fluoro-1-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolina-5-il)-6-[2-(1-metilociclopropilo)etinil]-3,5-dihidro-2H-4,1-benzoxazepina



[2316] El compuesto del título fue sintetizado de manera similar a Ejemplo 826, excepto que se usó 1-etinil-1-metil-ciclopropano en vez de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino. ^{1}H NMR

(400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.46 (br s, 4H), 4.13 (br s, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.04 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.87 – 0.70 (m, 2H); LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]+ calculado para $C_{25}H_{22}FN_5O$: 428.18 (M+1), found: 428.29 (M+1).

Ejemplo 830. Actividad biológica

Medición de la actividad de DGKα

[2317] Una solución 10 mM del compuesto de prueba en DMSO se diluyó adicionalmente con DMSO a diez niveles de concentración (0,0001 mM, 0,0003 mM, 0,001 mM, 0,003 mM, 0,01 mM, 0,03 mM, 0,1 mM, 0,3 mM, 1 mM, mM), cada uno de los cuales se sometió a una dilución de 25 veces con el tampón de ensayo para obtener las soluciones de fármaco (soluciones de DMSO al 4%).

[2318] Se añadió una solución de fármaco de cada concentración a cada pocillo para dar un volumen final de 20 μL. La actividad inhibidora de la quinasa se evaluó usando QSS Assist ADP-Glo™ Assay Kit (BTN- DGKα; Carna Biosciences,Inc., No.12-403-20N).

[2319] La actividad de quinasa se midió utilizando el Ensayo de Quinasa ADP-Glo™ (Promega Corporation). 10 μL de Reactivo ADP-Glo™ (10 mM Mg agregados) proporcionados por el kit se agregaron a cada pozo y se incubaron a 25°C por 40 minutes. Luego, 20 μL de Reactivo de Detección de Quinasa se agregaron y se incubaron a 25°C por 40 minutes. La actividad de Luciferasa de cada pozo se midió usando un lector de microplacas (EnVision, PerkinElmer, Inc.)

Evaluación de la Actividad Inhibitoria

[2320] El valos de IC_{50} se calculó mediante un análisis de regression de la tasa de inhibición (%) medida a partir de la intensidad de luminiscencia medida a partir de la intensidad de la luminiscencia en cada concentración y la concentración del compuesto de prueba (valor logarítmico), en el que la intensidad del grupo con una enzima añadida sin un compuesto se estableció como 100% y la intensidad sin una enzima ni un compuesto se estableció como 0%.

[2321] El efecto inhibitorio de compuestos ejemplares en la actividad de DGKα se muestra a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos de Actividad

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
1	292.0
2	599.8
3	4004.0
4	857.0
5	12972.8
6	342.8
7	10296.2
8	2878.4
9	2186.2
10	1586.9
11	84.8
12	6307.5
13	2070.8
14	832.9
15	497.8
16	3723.8
17	697.2
18	279.4
19	1832.2
20	580.1
21	99.2
22	18125.3
23	9049.5
24	9366.6
25	2923.7
26	17317.5
27	5311.6
28	63.2
29	117.5
30	1262.8
31	806.4
32	17781.4

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
33	1383.5
34	3176.8
35	316.8
36	574.0
37	49.0
38	145.7
39	302.2
40	14455.4
41	370.1
42	3626.9
43	1139.7
44	348.9
45	316.0
46	6260.0
47	498.2
48	1661.4
49	28277.5
50	2343.1
51	626.5
52	1789.1
53	10381.4
54	6222.1
55	2766.9
56	280.8
57	282.2
58	15321.0
59	365.3
60	3512.1
61	349.7
62	278.9
63	2561.4
64	38.3

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
65	7229.7
66	22.5
67	5539.1
68	419.1
69	413.7
70	8316.0
71	9268.6
72	406.9
73	187.6
74	4506.7
75	22678.4
76	1056.3
77	439.5
78	10163.0
79	4596.0
80	2177.8
81	849.3
82	3717.2
83	15642.8
84	291.2
85	3575.6
86	3922.5
87	751.7
88	2098.7
89	2763.5
90	4448.2
91	7013.5
92	23942.4
93	7008.8
94	278.7
95	1012.1
96	2393.3

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
97	3680.1
98	9320.5
99	594.6
100	647.3
101	1037.3
102	9593.6
103	271.8
104	20879.5
105	7386.6
106	18.3
107	3897.9
108	6254.1
109	145.3
110	468.3
111	3586.5
112	754.3
113	18391.4
114	26657.0
115	128.5
116	2419.6
117	286.0
118	14555.0
119	21.0
120	48.0
121	12.0
122	5100.0
123	10919.0
124	98.0
125	1444.0
126	6.0
127	725.0
128	5.0

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
129	12435.0
130	4090.0
131	6117.0
132	3203.0
133	66.0
134	26.0
135	349.0
136	4289.0
137	556.0
138	1444.0
139	43.0
140	363.0
141	26.0
142	13717.0
143	4289.6
144	49.0
145	6727.6
146	256.4
147	2764.9
148	585.1
149	26812.3
150	1136.2
151	84.9
152	16.5
153	1482.7
154	1769.0
155	55.8
156	54.5
157	325.2
158	25.1
159	3395.0
160	663.8

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
161	51.5
162	24.7
163	6.7
164	6970.0
165	4207.8
166	17.2
167	6.7
168	18.2
169	30.1
170	20.4
171	69.2
172	4.0
173	14.0
174	12.0
175	8.0
176	13.0
177	66.0
178	50.0
179	9.0
180	81.2
181	39.7
182	213.1
183	6.0
184	11.2
185	9.2
186	14.2
187	3.8
188	6.9
189	49.0
190	14.9
191	7.0
192	14.8

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
193	11.1
194	25.9
195	6.8
196	82.6
197	62.1
198	10.3
199	22.4
200	15.0
201	3.3
202	4.0
203	6.4
204	4.1
205	43.0
206	4.7
207	8.6

Ejmplo No.	IC_{50} de DGKα (nM)
208	6.6
209	6.1
210	11.2
211	18.9
212	17.4
213	7.8
214	7.0
215	38.8
216	21.8
217	54.4
218	2119
219	1512
220	11548.2

Ensayo de actividad bioquímica de DGKα

[2322] Alternativamente, la actividad enzimática de DGKα humana se monitoreó en un ensayo bioquímico en presencia o ausencia de compuestos y usando micelas que contenían Diacilglicerol (DAG) 18:1, PS 16:0-18:1 (POPS) y Octilglucósido como sustrato. La actividad de DGKα condujo a la conversión de DAG y ATP en Acido Fosfatídico (PA) y ADP. Los niveles de ADP se monitorearon por bioluminiscencia usando el ensayo de Quinasa ADP-Glo (Promega) y fueron indicativos de la actividad de DGKα.

[2323] Se dispensaron diez nanolitros del compuesto de prueba disueltos en DMSO a diversas concentraciones en placas blancas de servicio antiadherente de bajo volumen de 384 pozos (Corning # 3824) usando un instrumento Labcyte Echo. DGKα recombinante (Carna Biosciences) en tampón de ensayo (5 µL en MOPS 50 [ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico] mM, pH 7,2; Triton X-100 al 0,0025%; ditiotreitol 1 mM; $MgCl_2$ 5 mM, ATP 200 µM) se añadió a la placa que contenía el compuesto y se incubó durante 15 minutos a 25ºC. Luego se añadió una solución de sustrato (5 µL en 1,2-dioleoil-sn-glicerol 1,7 mM [18:1 DAG], 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina 13,5 mM [16:0 -18:1 PS] (POPS), $CaCl_2$ 2 µM octilglucósido (OG) 100 mM, DTT 1 mM) (obtenido de Carna Biosciences) diluido en tampón

de ensayo DGK ALPHA para iniciar la reacción. Las concentraciones finales fueron DGKα 1 nM, ATP 100 µM, cloruro de calcio 1 µM, 1,2-dioleoil-sn-glicerol 0,85 mM (DAG 18:1), 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina 6,75 mM (PS 16:0-18:1) (POPS), $CaCl_2$ 1 µM octilglucósido (OG) 50 mM y $MgCl_2$ 5 mM. La mezcla de reacción se incubó a 25 ºC durante 1 hora. Se añadió a cada pozo el reactivo ADP-Glo (10 µL, Mg 10 mM añadido) proporcionado por el kit y se incubó a 25 °C durante 40 minutos. Luego, se agregaron 20 µL de reactivo de detección de quinasa y se incubó a 25 °C durante 40 minutos. Se midió la actividad de Luciferasa de cada pozo mediante luminiscencia en un lector de placas Envision (PerkinElmer).

[2324] Los datos se normalizaron con base en los controles de inhibición máxima (50 µM de inhibidor de quinasa CU3) y y de no inhibición (DMSO). Los ajustes de la curva de mínimos cuadrados se realizaron utilizando un modelo de regresión no lineal de pendiente variable de cuatro parámetros. Se definió el IC_{50} como la concentración de compuesto requerido para inhibir el 50% de actividad máxima. Los valores de IC_{50} de experimentos multiples se promediaron utilizando el promedio geométrico y se calculó la desviación estándar.

[2325] Los datos bioquímicos ejemplares se muestran en la Tabla 6 a continuación..

Tabla 6. Actividad bioquímica de DGKα

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
1	932.6
2	840.5
3	>10000
4	1535.5
5	>10000
6	731.4
8	4669.7
9	2734.8
10	1961.5
12	4818
13	2510.2
14	1245
15	551.1
16	1319.2

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
18	568.8
19	1730.5
20	929.1
21	228.1
23	9343.8
24	>10000
26	>10000
28	74.1
34	3464.9
35	485.4
36	1474.1
37	57.6
38	252.8
39	515

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
40	>10000
41	608.5
42	8141.7
43	2273.5
45	554.8
46	9395.8
47	543.1
51	831.7
52	2956.4
53	>10000
54	7807.8
55	4643.4
56	500.3
58	>10000
59	776.1
60	5988.3
61	929.9
63	4433.4
65	>10000
66	54.8
67	>10000
68	633.7
70	>10000
71	>10000
72	585
73	221.2
74	4262.1
75	>10000
77	799.9
78	>10000
79	6977.7
80	5658

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
81	1510.2
82	5406.7
83	>10000
84	428.7
86	3730.8
88	1838.1
89	4761.4
91	8371.2
92	>10000
93	8808.7
94	778.2
96	2243
97	3603.4
98	>10000
99	989.8
100	878.9
101	1529.6
102	>10000
104	>10000
105	8441.8
106	46.1
107	4829.5
108	9579.7
110	993.7
111	7276.9
112	1376.8
113	>10000
114	>10000
115	419.9
116	3841.5
121	21.4
122	7243.8

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
123	9001.9
124	193.1
125	3243.7
126	6.98
127	984.5
128	14.2
129	>10000
130	9439.2
131	>10000
132	6170.1
134	724.4
137	1349.1
138	1864.2
139	141.8
141	36.1
142	>10000
143	7728.3
144	641.1
145	>10000
146	1426.4
148	1212.3
151	92.6
152	14.8
153	2585.3
154	2247.5
155	40.7
156	125.0
157	528.2
158	38.2
159	6777.2
160	1436.7
161	69.9

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
162	51.5
163	26.5
165	4923.2
166	37.2
167	1.87
168	10.3
169	62.9
170	56.1
171	143.3
172	18.3
173	8.1
174	12.3
175	14.3
176	45.7
177	92.0
178	54.7
179	6.9
180	91.9
181	63.6
182	385.8
183	12.8
184	11.8
185	28.7
186	58.1
187	8.0
188	12.1
190	12.9
191	32.8
192	28.0
193	19.7
194	331.1
195	32.6

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
197	159.7
198	13.8
199	19.1
200	14.7
201	5.8
202	5.9
203	5.1
204	37.9
205	91.4
206	12.3
207	10.3
208	8.1
209	8.6
210	69.4
211	18.9
212	86.1
213	11.4
214	25.9
215	36.1
216	15.1
217	15.4
218	1560
220	9042.1
221	105.2
222	381.2
223	212.6
224	387.8
225	178.6
226	265.4
227	588.4
228	2817.4
229	417.0

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
230	188.1
231	180.9
232	717.8
233	45.0
234	61.0
235	13.3
236	4679.3
237	177.9
238	328.4
239	>10000
240	27.4
241	57.9
242	19.8
243	>10000
244	>10000
245	>10000
246	>10000
247	>10000
248	1530.7
249	336.7
250	54.2
251	44.7
252	22.8
253	11.1
254	15.8
255	113.6
256	201.7
257	16
258	962.6
259	66.5
260	3359.7
261	96.7

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
262	135
263	21.9
264	15.5
265	190.5
266	49.5
267	525.4
268	31.5
269	80.7
270	12.3
271	19.4
272	12.1
273	131.3
274	91.6
275	99.6
276	38.3
277	10.0
278	177.7
279	15.1
280	24.9
281	8.8
282	207.0
283	70.7
284	28.9
285	215.0
286	110.0
287	>10000
288	2071
289	20.3
290	6.86
291	44.0
292	38.3
293	22.3

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
294	7.1
295	11.1
296	17.6
297	59.9
298	12.9
299	16.4
300	88.0
301	>10000
302	789.9
303	458.5
304	135.9
305	600.4
306	29.6
307	658.3
308	153.9
309	9.8
310	486.1
311	653.5
312	5.5
313	3.3
314	4.6
315	73.7
316	92.9
317	65.6
318	10.6
319	572.2
320	186.9
321	19.9
322	21.3
323	570.3
324	365.4
325	286.6

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
326	4273.7
327	4237.6
328	2138.1
329	76.1
330	24.3
331	63.3
332	95.6
333	9.5
334	50.3
335	34.6
336	8.8
337	7.8
338	2391
339	3009.7
340	76.2
341	93.2
342	15.1
343	36.4
344	330.1
345	9.8
346	23.1
347	7.2
348	413.6
349	2588.4
350	3939.7
351	12.3
352	256.8
353	54.5
354	15.8
355	385.8
356	46.7
357	28.1

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
358	8.4
359	9.0
360	73.7
361	22.7
362	24.6
363	62.7
364	7.8
365	10.0
366	290.0
367	17.2
368	26.4
369	12.6
370	7.5
371	12.0
372	13.5
373	5.7
374	6.8
375	24.6
376	12.3
377	13.4
378	38.1
379	615.1
380	3.1
381	245.9
382	56.9
383	45.6
384	92.0
385	26.2
386	741.4
387	151.9
388	122.5
389	35.7

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
390	311.0
391	6038.6
392	29.2
393	176.8
394	2097.6
395	38.0
396	35.3
397	4.3
398	2.7
399	3.7
400	614.8
401	140.4
402	29.5
403	35.7
404	19.2
405	19.5
406	30.1
407	24.5
408	205.1
409	15.8
410	9.0
411	8.6
412	117.1
413	7.7
414	19.3
415	21.1
416	27.6
417	160.4
418	22.8
419	>10000
420	21.9
421	7.1

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
422	
423	8.1
424	86.7
425	35.4
426	
427	8.5
428	56.5
429	8.7
430	381.6
431	170.4
432	17.1
433	33.9
434	18.3
435	46.7
436	14.8
437	66.1
438	17.2
439	236.9
440	3.6
441	5.1
442	3.0
443	123.9
444	15.7
445	11.5
446	9.1
447	3.4
448	5.4
449	3.5
450	2.6
451	4.5
452	17.6
453	7.0

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
454	8.8
455	17.8
456	45.0
457	3497.5
458	>10000
459	295.9
460	45.5
461	153.0
462	2.1
463	8.6
464	5.4
465	15.0
466	4.3
467	171.5
468	31.5
469	20.0
470	273.6
471	61.6
472	11.1
473	201.2
474	5727.6
475	130.6
476	5.6
477	7.3
478	27.2
479	6.9
480	110.3
481	10.6
482	146.4
483	254.3
484	21.3
485	8039.3

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
486	6312.8
487	150.1
488	61.3
489	30.2
490	40.3
491	175.6
492	311.9
493	53.7
494	26.9
495	14.9
496	20.0
497	554.4
498	6.6
499	1742.5
500	160.2
501	6752.7
502	54.4
503	5.8
504	16.8
505	22.6
506	>10000
507	167.6
508	>10000
509	1939.1
510	>10000
511	>10000
512	76.2
513	9.9
514	24.7
515	10.1
516	53.9
517	36.6

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
518	14.7
519	39.2
520	24.6
521	75.0
522	
523	1.0
524	
525	7.4
526	13.9
527	39.8
528	4.3
529	463.5
530	8507.3
531	46.9
532	94.9
533	19.6
534	411.1
535	36.8
536	344.1
537	3.3
538	45.5
539	185.0
540	52.7
541	13.2
542	64.0
543	54.3
544	25.0
545	431.7
546	15.0
547	29.0
548	1218.3
549	2319.9

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
550	4386.3
551	2109.4
552	>10000
553	1927.8
554	>10000
555	>10000
556	74.8
557	>10000
558	227.1
559	187.5
560	1391.6
561	52.5
563	5138.8
564	472.7
565	901.1
566	48.5
567	>10000
569	180.7
570	411.1
571	
572	
573	107.3
574	54.4
575	654.8
576	243.3
577	77.4
578	28.6
579	60.4
580	27.3
581	47.6
582	3.7
583	28.1

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
584	8.4
585	24.0
586	10.7
587	19.4
588	390.7
589	41.9
590	112.6
591	22.5
592	50.3
593	10.1
594	71.6
595	22.6
596	19.4
597	17.3
598	48.9
599	87.0
600	6.4
601	23.3
602	45.9
603	79.9
604	29.2
605	88.8
606	9.1
607	8.5
608	21.1
609	48.7
610	60.9
611	78.9
612	24.9
613	3.3
614	176.9
615	16.4

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
616	24.8
617	6.6
618	3.7
619	67.6
620	30.2
621	88.4
622	11.8
623	3.3
624	237.8
625	5.0
626	7.9
627	7.2
628	52.6
629	276.2
630	184.9
631	9.1
632	22.1
633	934.2
634	36.6
635	34.7
636	69.2
637	38.5
638	45.3
639	20.6
640	82.9
641	530.9
642	277.9
643	200.4
644	198.4
645	13.3
646	9.1
647	8.6

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
648	11.7
649	6.1
650	7.5
651	8.4
652	43.5
653	25.0
654	38.1
655	40.6
656	28.5
657	35.7
658	23.6
659	44.3
660	40.9
661	46.5
662	26.5
663	39.9
664	36.7
665	15.4
666	25.5
667	64.6
668	13.3
669	9.6
670	14.8
671	36.7
672	62.1
673	33.9
674	34.0
675	82.1
676	23.1
677	17.3
678	37.9
679	13.1

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
680	21.5
681	24.0
682	28.5
683	27.3
684	12.5
685	48.8
686	12.7
687	71.3
688	7.6
689	12.9
690	32.9
691	18.5
692	5.7
693	29.9
694	4.1
695	71.3
696	35.0
697	5.7
698	30.0
699	25.5
700	7.3
701	44.4
702	13.2
703	23.4
704	29.4
705	18.4
706	54.9
707	30.5
708	56.3
709	62.4
710	24.0
711	53.8

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
712	30.7
713	61.7
714	40.2
715	123.6
716	41.8
717	59.7
718	45.8
719	22.3
720	44.5
721	61.3
722	126.0
723	63.2
724	100.4
725	12.1
726	7.4
727	41.7
728	24.8
729	54.2
730	31.5
731	20.8
732	32.4
733	35.2
734	13.8
735	6.0
736	5.0
737	9.3
738	9.7
739	5.5
740	72.4
741	17.9
742	22.3
743	18.6

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
744	39.9
745	17.0
746	6.4
747	16.0
748	23.4
749	26.3
750	19.8
751	14.1
752	34.1
753	34.4
754	35.9
755	37.4
756	14.8
757	6.1
758	38.0
759	160.6
760	131.0
761	24.7
762	12.1
763	58.3
764	16.6
765	13.3
766	22.4
767	391.4
768	31.4
769	24.3
770	33.3
771	22.7
772	31.7
773	8.4
774	27.3
775	37.7

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
776	394.5
777	30.9
778	25.0
779	31.0
780	121.1
781	10.3
782	14.9
783	35.7
784	8.6
785	11.3
786	18.2
787	31.6
788	24.5
789	19.1
790	27.1
791	3.0
792	67.9
793	30.3
794	16.6
795	27.2
796	48.9
797	14.7
798	24.6
799	132.8
800	11.2
801	62.0
802	6.1
803	68.5

Ejemplo	IC_{50} de DGKα (nM)
804	148.5
805	10.8
806	15.5
807	25.1
808	78.6
809	336.6
810	91.6
811	104.4
812	70.1
813	7.1
814	7.0
815	27.6
816	5.4
817	39.1
818	3.9
819	19.0
820	124.1
821	37.3
822	9.4
823	27.9
824	43.4
825	290.1
826	9.5
827	11.5
828	8.6
829	2.7

Ensayo Jurkat NFκB-Luciferasa

[2326] La actividad de los compuestos se probaron en un ensayo indicador de NFκB basado en células. Las células Jurkat que expresan de manera estable un constructo indicador de luciferasa

bajo el control transcripcional de un elemento reportador NFκB se activaron con un anticuerpo anti-CD3 y los niveles de luciferasa se midieron con una lectura de bioluminiscencia. Un aumento en los niveles de bioluminiscencia era indicativo de una mayor activación de las células T después de la inhibición de DGKα por el compuesto.

[2327] Se recubrieron placas de poliestireno de fondo plano (384 pozos, tratado con cultivo de tejidos) durante la noche a 4ºC con 20 ul/pozo de una solución de solución salina tamponada con fosfato complementada con 5ug/ml de anticuerpo anti-CD3 (clon OKT3, Biolegend). Al día siguiente, el exceso de anticuerpo se lavó cinco veces con 100 ul/pozo de medio de ensayo (RPMI suplementado con suero bovino fetal al 10%) utilizando un instrumento Biotek EL406 y dejando 20 ul de volumen residual en cada pozo. Se recolectaron células Jurkat NFκB-luciferasa (Promega #) y se diluyeron a 1 millón de células/ml en medio de ensayo. Se dispensaron sesenta nanolitros de compuesto de prueba disueltos en DMSO a diversas concentraciones en placas de polipropileno de fondo en V de 384 pozos (Greiner) usando un instrumento Labcyte Echo. Luego se dispensaron treinta microlitros de medio que contenían las células Jurkat NFκB-luciferasa usando un instrumento Biotek MicroFlo en cada pozo de la placa que contiene el compuesto. La mezcla de medio/célula/compuesto se mezcló con un instrumento Bravo y se transfirieron 20 µl/pozo de la mezcla a la placa revestida con anti-CD3. A continuación, la mezcla de ensayo se incubó durante 2,5 horas a 37ºC y luego se equilibró a 25ºC durante 30 min. Después, se añadieron cuarenta microlitros de One-Glo Ex (Promega) a la mezcla de ensayo y se leyó la actividad de luciferasa en un lector de placas Envision 7 minutos después.

[2328] Los datos de bioluminiscencia se normalizaron con base en los controles del aumento máximo (1 micromolar de compuesto) y en la activación basal (DMSO). Los ajustes de la curva de mínimos cuadrados se realizaron utilizando un modelo de regresión no lineal de pendiente variable de cuatro parámetros. Se definió el EC_{50} como la concentración de compuesto requerido para producir el 50% de la señal máxima de NFκB luciferasa. Los valored de EC_{50} de multiples experiment se promediaron mediante el promedio geométrico y se calculó la desviación estándar.

[2329] Los datos de células ejemplares se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Table 7. Inhibición de DGKα en células Jurkat

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
1	265.9
2	98.6
3	>10000
4	246.9
5	>10000
6	239.4
8	1383
9	1684.7
10	3619.8
12	898.9
13	942.2
14	448.5
15	343.1
16	1197.4
18	69.3
19	77.7
20	238.0
21	41.3
23	5234.2
24	6903.5
26	6682.9
28	4.5
34	981.4
35	74.9
36	301.8
37	11.0
38	3826.4
39	89.1
40	3779.1
41	141.7

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
42	4971.1
43	400.8
45	32.6
46	3211.6
47	29.9
51	295.2
52	1585.7
53	1583.1
54	614.3
55	1162.8
56	355.0
58	>10000
59	302.7
60	4489.3
61	77.4
63	1392.9
65	753.1
66	10.5
67	1683.8
68	229.2
70	3461.6
71	1295.2
72	15.4
73	6.7
74	836.9
75	>10000
77	129.4
78	4963.4
79	771.0
80	286.8

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
81	213.8
82	353.2
83	>10000
84	17.8
86	462.0
88	959.5
89	1837.6
91	3625.3
92	3843.3
93	1736.2
94	211.1
96	311.0
97	183.3
98	787.8
99	554.3
100	243.5
101	333.5
102	3873.3
104	7268.7
105	920.7
106	2.1
107	192.4
108	1135.9
110	23.9
111	439.2
112	309.4
113	6060.8
114	1847.8
115	253.1
116	50.9
121	3.1
122	3189.4

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
123	665.9
124	57.9
125	>10000
126	2.4
127	18.4
128	0.59
129	7251.8
130	4993.3
131	2818.4
132	>10000
134	5.8
137	91.1
138	727.6
139	94.8
141	2.6
142	2101.4
143	343.1
144	48.8
145	1986.2
146	33.1
148	6.5
151	0.63
152	0.41
153	6361.2
154	315.9
155	1.7
156	2.0
157	1104.2
158	1.7
159	379
160	36.8
161	0.56

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
162	110.9
163	2.9
165	88.7
166	0.60
167	4.4
168	9875.8
169	21.2
170	14.7
171	10.5
172	0.99
173	0.73
174	25.1
175	1.1
176	0.51
177	14.4
178	7.4
179	1.5
180	49.7
181	15.6
182	237.3
183	0.46
184	0.42
185	0.56
186	0.51
187	0.52
188	19.4
190	4.3
191	71.3
192	0.89
193	31.9
194	0.58
195	0.51

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
197	30.9
198	1.8
199	487.6
200	8.5
201	1.3
202	2.9
203	2376.8
204	0.97
205	2.3
206	3.7
207	1.7
208	4.9
209	1.4
210	0.66
211	2.3
212	2.1
213	1.2
214	0.64
215	3.2
216	3.1
217	1.9
218	317.9
220	2805.4
221	55.9
222	192.2
223	45.5
224	2701.7
225	31.0
226	13.3
227	23.2
228	81.0
229	44.3

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
230	43.6
231	78.6
232	5023.1
233	303.6
234	51.8
235	0.62
236	17.8
237	2.2
238	2.1
239	69.0
240	0.38
241	0.67
242	2.4
243	397.2
244	>10000
245	>10000
246	3628.4
247	>10000
248	1233.4
249	288.0
250	5.6
251	14.7
252	1.1
253	0.16
254	0.73
255	56.8
256	5.9
257	0.48
258	180.0
259	12.8
260	1398.4
261	3.4

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
262	6.9
263	0.37
264	0.57
265	20.4
266	9.0
267	48.4
268	1.6
269	5.2
270	1.3
271	1.6
272	1.3
273	11.1
274	81.4
275	11.3
276	1.8
277	2.4
278	3.6
279	0.35
280	17.1
281	3.9
282	1217.8
283	99.1
284	9.4
285	5.8
286	4.6
287	1832.8
288	6.9
289	0.51
290	1.6
291	1.2
292	12.5
293	0.49

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
294	4.8
295	3.4
296	1109.3
297	3.3
298	1.9
299	2.3
300	9.0
301	>10000
302	741.1
303	443.0
304	
305	58.2
306	2.9
307	118.4
308	13.1
309	1.5
310	19.5
311	22.4
312	0.54
313	0.51
314	0.51
315	5.4
316	5.5
317	1.0
318	0.96
319	41.7
320	4.1
321	4.1
322	0.72
323	18.5
324	12.2
325	8.3

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
326	105.1
327	7247.8
328	467.4
329	1.6
330	0.81
331	0.88
332	4.4
333	3.6
334	7.4
335	2.0
336	1.3
337	1.1
338	11.0
339	49.6
340	11.1
341	37.1
342	3.3
343	41.1
344	121.8
345	1.6
346	0.73
347	0.82
348	11.1
349	66.6
350	4042.1
351	24.6
352	25.4
353	2.6
354	1.7
355	193.4
356	41.5
357	4.0

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
358	2.0
359	0.72
360	1.5
361	0.45
362	1.6
363	0.81
364	0.59
365	0.34
366	3.7
367	1.1
368	3.7
369	9.5
370	3.2
371	0.69
372	10.1
373	8.4
374	6.5
375	93.2
376	7.1
377	1.1
378	6.1
379	5.6
380	0.92
381	14.7
382	82.7
383	0.32
384	5.0
385	2.1
386	6.6
387	2.7
388	3.2
389	2.8

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
390	44.7
391	1212.1
392	8.9
393	2.6
394	449.8
395	2.9
396	0.35
397	0.43
398	0.64
399	0.97
400	59.1
401	0.70
402	0.50
403	0.86
404	0.89
405	51.1
406	126.1
407	0.50
408	8.1
409	0.24
410	0.26
411	0.42
412	13.0
413	0.64
414	85.3
415	0.78
416	34
417	18.3
418	0.62
419	2160.7
420	12.0
421	4.2

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
422	0.50
423	0.50
424	0.62
425	0.37
426	0.88
427	0.68
428	0.74
429	1.2
430	34.0
431	37.3
432	0.22
433	0.47
434	0.34
435	1.1
436	1.1
437	2.4
438	11.8
439	390.7
440	0.53
441	0.30
442	0.26
443	11.1
444	0.68
445	24.3
446	1.8
447	0.34
448	12.9
449	5.0
450	0.50
451	1.2
452	3.9
453	4.1

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
454	2.9
455	1.2
456	9.2
457	61.2
458	>10000
459	>10000
460	1.7
461	33.3
462	0.36
463	1.2
464	3.3
465	9.7
466	0.61
467	65.9
468	0.38
469	0.62
470	4.9
471	22.6
472	0.11
473	90.2
474	>10000
475	2.2
476	1.3
477	5.3
478	1.4
479	0.59
480	73.4
481	5.9
482	12.8
483	57.4
484	1.6
485	1181.2

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
486	2679
487	9.3
488	10.6
489	1.5
490	9.1
491	27.2
492	31.1
493	15.5
494	7.2
495	12.0
496	8.6
497	348.1
498	0.30
499	339.3
500	25.5
501	270.7
502	46.2
503	0.57
504	1.7
505	3.2
506	9.9
507	2.0
508	3394.6
509	14.6
510	53.9
511	2739.7
512	1.5
513	0.60
514	0.67
515	0.86
516	0.52
517	3.5

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
518	1.2
519	
520	3.0
521	5.3
522	0.48
523	0.24
524	1.8
525	0.39
526	0.45
527	2.4
528	0.70
529	21.4
530	356.4
531	6.4
532	0.55
533	0.51
534	137.2
535	4.1
536	>10000
537	0.76
538	1.7
539	2.4
540	6.6
541	1.9
542	3.3
543	5.2
544	4.6
545	36.3
546	1.5
547	4.7
548	186.8
549	279.5

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
550	4922.3
551	415.2
552	3911
553	3.4
554	6461.7
555	3794.9
556	26.6
557	478.1
558	766.3
559	327.1
560	303.8
561	31.5
563	379.0
564	206.1
565	26.7
566	0.26
567	760.4
569	6.1
570	137.2
571	
572	
573	1.9
574	0.74
575	300.5
576	1418.4
577	245.0
578	5.3
579	10.4
580	0.53
581	535.8
582	1.3
583	7.8

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
584	1.7
585	0.88
586	2.6
587	5.8
588	13.6
589	0.75
590	3.2
591	1.8
592	0.57
593	1.8
594	1.4
595	1.3
596	2.6
597	2.3
598	3.1
599	0.93
600	0.71
601	2.0
602	2.4
603	4.2
604	5.2
605	2.8
606	0.83
607	4.9
608	0.69
609	1.7
610	1.7
611	1.1
612	6.5
613	9.1
614	>1000
615	4.8

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
616	7.1
617	4.0
618	6.4
619	>1000
620	6.8
621	7.3
622	0.81
623	2.2
624	1.1
625	0.60
626	0.41
627	0.86
628	0.64
629	1.52
630	0.78
631	1.5
632	0.53
633	0.97
634	0.67
635	0.65
636	2.0
637	98.6
638	4.2
639	2.0
640	4.1
641	7.7
642	36.8
643	13.4
644	4.4
645	1.3
646	2.2
647	3.9

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
648	2.0
649	0.40
650	0.91
651	1.2
652	2.1
653	16.1
654	2.9
655	1.8
656	4.3
657	0.79
658	1.4
659	1.9
660	6.3
661	3.1
662	1.2
663	0.87
664	2.1
665	2.5
666	2.2
667	0.59
668	4.8
669	1.3
670	1.9
671	2.1
672	2.3
673	0.85
674	1.4
675	12.2
676	1.4
677	14.1
678	1.4
679	1.8

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
680	0.57
681	1.7
682	8.2
683	0.79
684	0.89
685	0.75
686	0.92
687	0.43
688	0.49
689	0.34
690	0.7
691	1.0
692	0.5
693	3.4
694	3.2
695	3.8
696	0.58
697	11.8
698	12.8
699	2.0
700	1.1
701	0.91
702	1.5
703	0.98
704	14.4
705	32.7
706	1.85
707	1.2
708	1.7
709	1.1
710	9.0
711	4.1

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
712	1.5
713	1.9
714	2.0
715	1.6
716	2.8
717	4.6
718	1.4
719	1.9
720	1.6
721	4.6
722	4.2
723	114.9
724	1.5
725	0.57
726	6.0
727	0.46
728	0.60
729	0.69
730	0.65
731	0.44
732	0.71
733	0.49
734	0.59
735	0.59
736	0.55
737	0.74
738	0.44
739	0.66
740	0.58
741	0.68
742	0.70
743	0.57

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
744	1.3
745	0.47
746	2.9
747	9.0
748	0.40
749	0.88
750	0.43
751	0.41
752	1.1
753	1.1
754	1.4
755	1.2
756	1.5
757	1.1
758	1.5
759	0.73
760	2.8
761	2.7
762	0.72
763	0.47
764	0.49
765	0.46
766	0.30
767	3.8
768	0.35
769	0.16
770	0.59
771	0.93
772	1.1
773	0.23
774	1.1
775	0.95

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
776	1.0
777	0.43
778	1.3
779	1.0
780	0.60
781	0.39
782	0.53
783	0.97
784	0.64
785	0.52
786	0.35
787	0.31
788	4.2
789	13.2
790	8.4
791	5.2
792	2.2
793	1.7
794	1.5
795	2.2
796	1.9
797	2.3
798	2.2
799	1.4
800	1.4
801	1.5
802	3.5
803	12.6
804	2.8
805	1.4
806	17.0
807	2.4

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
808	2.5
809	2.1
810	2.2
811	0.85
812	1.6
813	0.74
814	2.4
815	7.9
816	3.2
817	1.3
818	0.41

Ejemplo	EC_{50} de DGKα (nM)
819	0.62
820	0.33
821	0.68
822	0.75
823	1.4
824	1.5
825	13.1
826	1.8
827	1.2
828	0.84
829	0.47

[2330] Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en el presente documento se incorpora como referencia en su totalidad en la misma medida que si cada referencia se incorporase individualmente como referencia. Cuando exista un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en este documento, prevalecerá la presente solicitud.