

INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA ACTIVADA POR MITÓGENOS (MEK)

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 63/334,447, presentada el 25 de abril de 2022, y la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 63/417,823, presentada el 20 de octubre de 2022. Todas las enseñanzas de la solicitud mencionada anteriormente se incorporan a la presente mediante referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

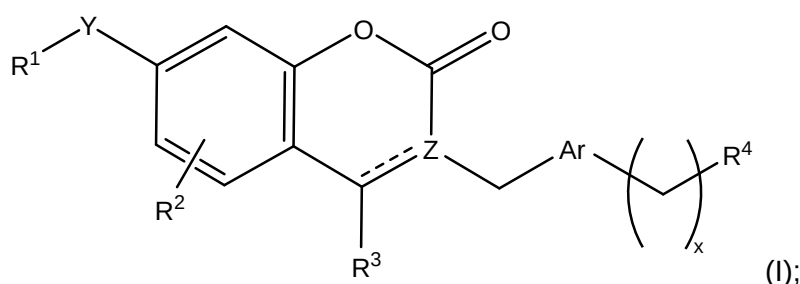
El cáncer es una de las causas más comunes de muerte en los Estados Unidos. En los Estados Unidos, el cáncer ha representado aproximadamente una de cada cuatro muertes. La tasa de supervivencia relativa a 5 años para los pacientes con cáncer diagnosticados en 1996-2003 es de aproximadamente dos tercios, frente a aproximadamente la mitad en 1975-1977 (Cancer Facts & Figures, American Cancer Society: Atlanta, Ga. (2008)). La tasa de nuevos casos de cáncer disminuyó en un promedio de 0.6 % por año entre los hombres entre 2000 y 2009, pero se mantuvo igual para las mujeres. De 2000 a 2009, las tasas de mortalidad por todos los cánceres combinados disminuyeron en promedio 1.8 % por año entre los hombres y 1.4 % por año entre las mujeres. Esta mejora en la supervivencia refleja el progreso en el diagnóstico en una etapa más temprana, así como las mejoras en el tratamiento, para lo cual sigue siendo necesario. El descubrimiento de agentes anticancerígenos altamente efectivos con baja toxicidad es un objetivo principal de la investigación del cáncer.

La MEK es un producto intermedio de señalización crítico en la ruta de MAPK/ERK, que se activa de forma inapropiada en un amplio espectro de tumores humanos, incluyendo los derivados de pulmón, páncreas, ovario, piel y colon. Si bien varios inhibidores de MEK han logrado la aprobación regulatoria hasta la fecha, estos inhibidores de MEK aún no se han administrado contra las expectativas de eficacia clínica, y se requiere la combinación de estos inhibidores de MEK con inhibidores de RAF para lograr respuestas más duraderas. La identificación de una nueva clase de inhibidores de MEK que pueden lograr la inhibición dual de MEK/RAF y MEK/KSR puede maximizar la reversión patológica debido a una supresión más completa de la vía MAPK/ERK, evitando la reactivación de la vía paradójica mientras que limitar la toxicidad relacionada con el fármaco tendría un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En el presente documento se divulgan nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK) y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) (ver el Ejemplo 76) y, por lo tanto, pueden ser útiles para tratar cánceres. Los inhibidores descritos tienen una mayor penetración en el sistema nervioso central (SNC) (Ejemplos 77 y 78) y, como tales, se espera que sean útiles en el tratamiento de la metástasis en el SNC. La eficacia para inhibir el crecimiento celular contra múltiples líneas de cáncer (Ejemplo 79) e inhibir el crecimiento tumoral (incluyendo el crecimiento tumoral intracraneal) se mostró en estudios de xenoinjerto (Ejemplo 80).

En una modalidad, en la presente se proporciona un compuesto representado por la Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. A continuación se proporciona la definición de cada variable.

También se divulgan en el presente documento composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención. Las modalidades particulares comprenden un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Otra modalidad de la presente invención es un método para inhibir la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK) o quinasas reguladas por señal extracelulares (ERK) en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento o una composición farmacéutica divulgada en el presente documento. En un ejemplo, un "sujeto que lo necesite" es un sujeto con cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1A-1B es un gráfico que muestra el crecimiento tumoral reducido a lo largo del tiempo en un estudio de xenoinjerto de ratón con la línea celular HCT116 (CRC KRAS G13D) con el tratamiento del compuesto 35.

La Figura 2A-2B es un gráfico que muestra el crecimiento tumoral reducido a lo largo del tiempo en un estudio de xenoinjerto de ratón con la línea celular IPC-298 (Melanoma NRAS Q61L) con el tratamiento del compuesto 35.

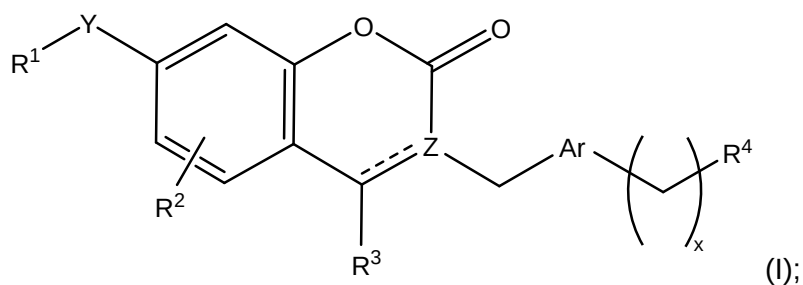
La Figura 3 es un gráfico que muestra el crecimiento tumoral intracraneal reducido a lo largo del tiempo en un estudio de xenoinjerto de ratón con la línea celular SK-MEL-2 (Melanoma NRAS Q61R) con el tratamiento del compuesto 35.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el crecimiento tumoral intracraneal reducido a lo largo del tiempo en un estudio de xenoinjerto de ratón con la línea celular MeWo (MelanomaNF1 Q1336 *) con el tratamiento del compuesto 35.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos de la invención

En una primera modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I):



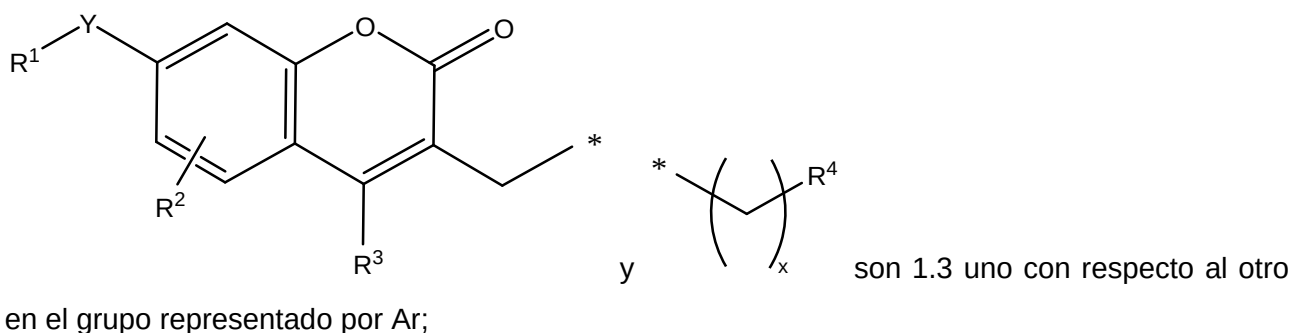
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z es C o N;

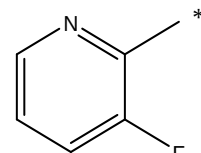
----- es un doble enlace o un enlace simple cuando Z es N o R³ es oxo;

Y es un enlace covalente u O;

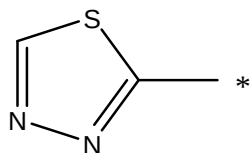
Ar es fenilo, o 2-piridinona, un heteroarilo de cinco miembros o un heteroarilo de seis miembros, en donde el fenilo, el heteroarilo de cinco miembros y el heteroarilo de seis miembros están cada uno independientemente sustituidos con un grupo representado por R⁵ y en donde



R¹ es, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,



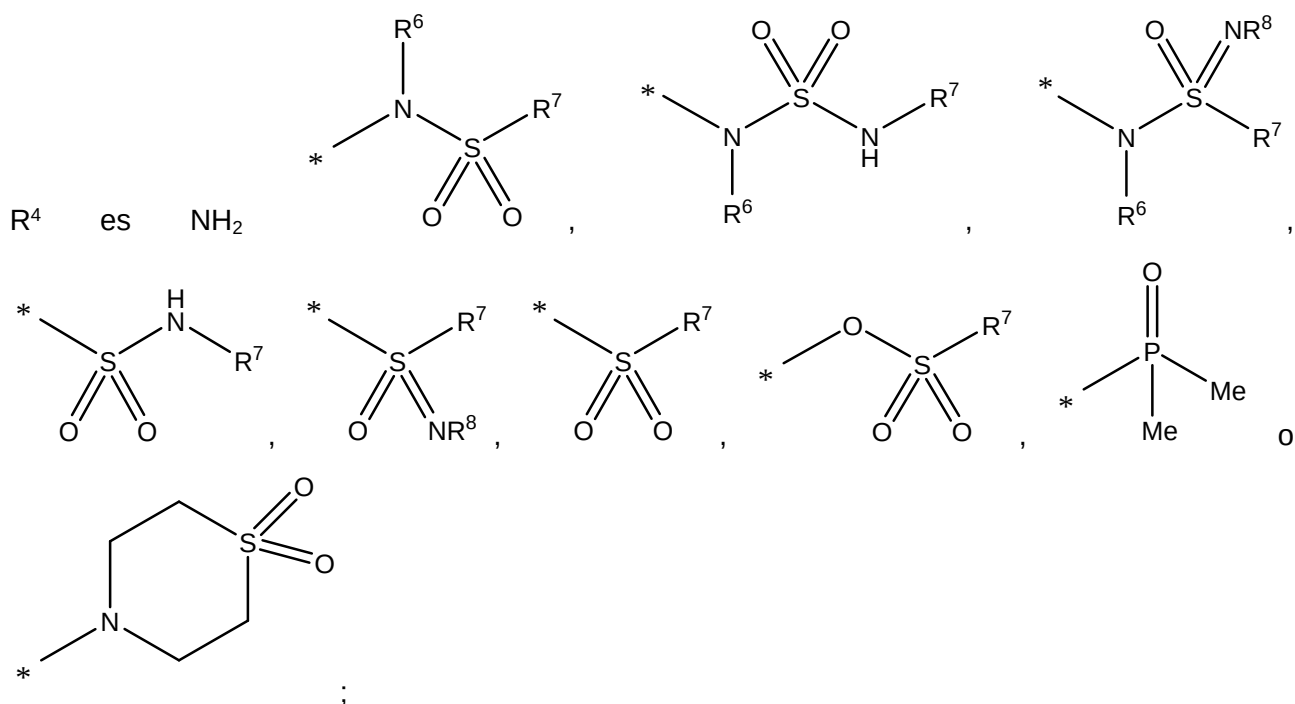
o



, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆

opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halo, hidroxilo y cicloalquilo; R² es H, halo, CH₂OR⁹, CH₂N(R⁹)₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nC(O)R⁹, (CH₂)_nC(S)R⁹, (CH₂)_nC(O)N(R⁹)₂, (CH₂)_nNHC(O)R⁹, (CH₂)_nC(S)N(R⁹)₂, (CH₂)_nNHC(S)R⁹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R³ es H, halo, oxo (cuando ----- es un enlace simple), (CH₂)_nOR⁹, (CH₂)_nN(R⁹)₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nC(O)R⁹, (CH₂)_nC(S)R⁹, (CH₂)_nC(O)N(R⁹)₂, (CH₂)_nNHC(O)R⁹, (CH₂)_nC(S)N(R⁹)₂, (CH₂)_nNHC(S)R⁹, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;



cada R^5 es independientemente H, halo, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^6 y R^8 se seleccionan independientemente de H o metilo; o

R^5 y R^6 tomados juntos son alquileo C_1-C_4 ;

R^7 es H, alquilo C_{1-6} , alquileo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} (opcionalmente sustituido con metilo), haloalquilo C_{1-6} o heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo, en donde el grupo alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con fenilo, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o $N(R^{10})_2$; o

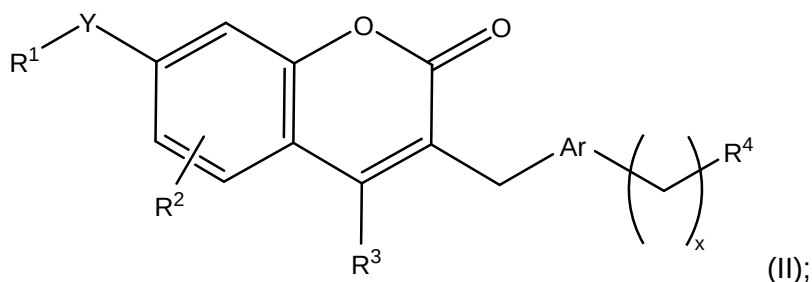
R^6 y R^7 tomados juntos son alquileo C_2-C_4 o $C(O)CH_2$;

cada R^9 y cada R^{10} son independientemente H o metilo;

n es 0 o 1; y

x es 0 o 1.

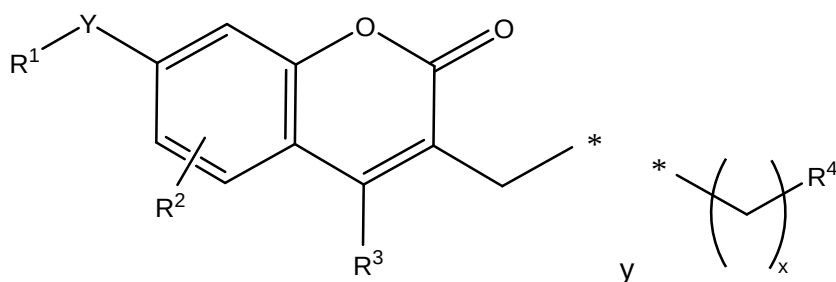
En una segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (II):



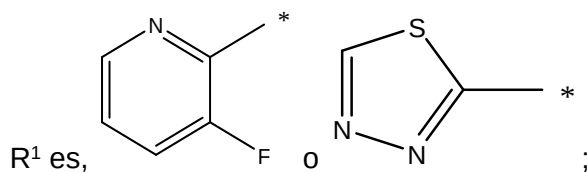
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Y es un enlace covalente u O;

Ar es fenilo, un heteroarilo de cinco miembros (por ejemplo, tiazol) o un heteroarilo de seis miembros, en donde el fenilo, el heteroarilo de cinco miembros y el heteroarilo de seis miembros están cada uno independientemente sustituidos con un grupo representado por R^5 y en donde

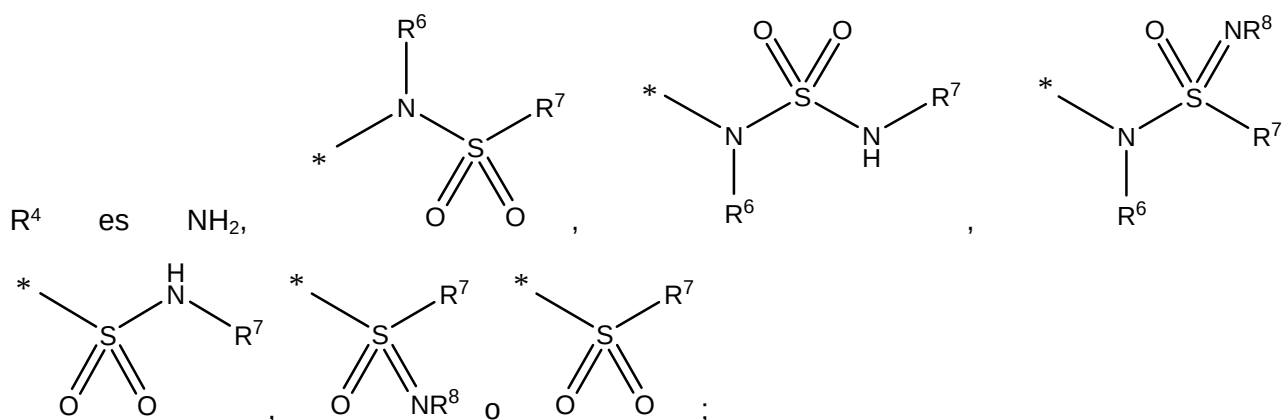


son 1,3 uno con respecto al otro en el grupo representado por Ar. "*" indica el punto de unión a "Ar" y "1,3 entre sí en el grupo representado por Ar" significa que los átomos del anillo a los que ambos están unidos están separados por otro átomo del anillo;



R^2 es H, halo, CH_2OR^9 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{S})\text{R}^9$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} ;

R^3 es H, halo, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^9)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^9)_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{S})\text{R}^9$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;



cada R^5 es independientemente H, halo, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^6 y R^8 se seleccionan independientemente de H o metilo;

R^7 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} (opcionalmente sustituido con metilo), haloalquilo C_{1-6} o heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo, en donde el grupo alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con fenilo, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o $\text{N}(\text{R}^{10})_2$; o

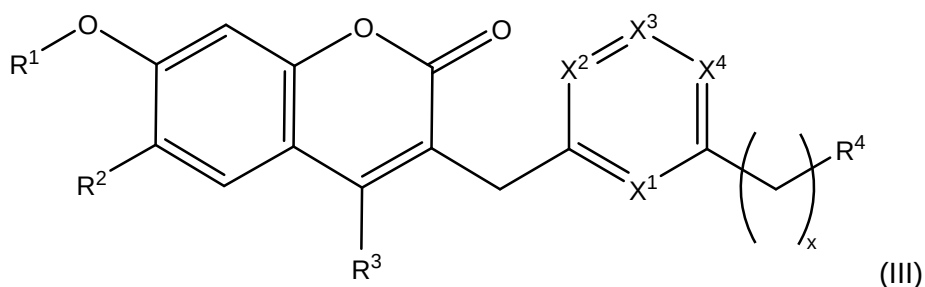
R^6 y R^7 tomados juntos son alquilenilo $\text{C}_2\text{-C}_4$ o $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$;

cada R^9 y cada R^{10} es independientemente H o metilo;

n es 0 o 1; y

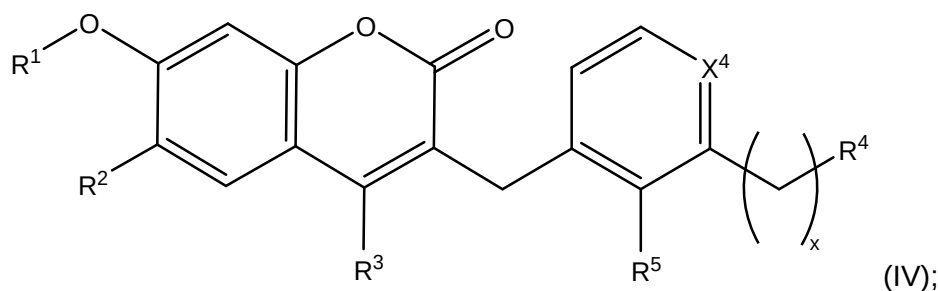
x es 0 o 1.

En una tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (III)



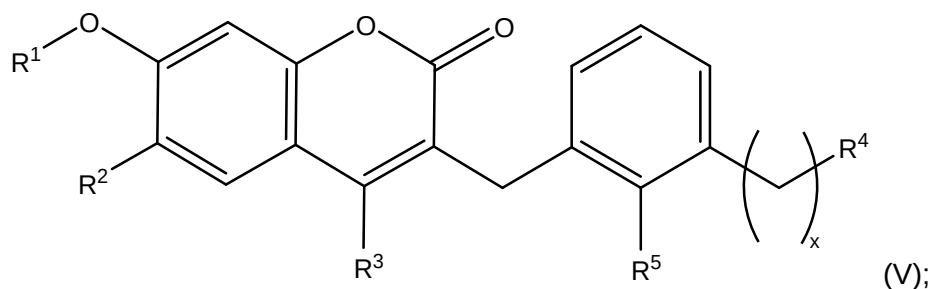
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de N y CR^5 , siempre que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N, y el resto de las variables sean como se describe en la primera o segunda modalidad.

En una cuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (IV):



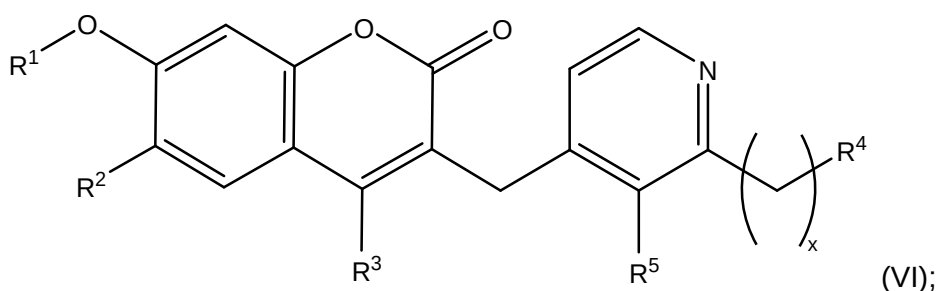
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X^4 es N o CH, y el resto de las variables son como se definen en la primera modalidad o en la segunda modalidad.

En una quinta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (V):



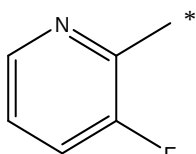
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definen en la primera o segunda modalidad.

En una sexta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (VI):



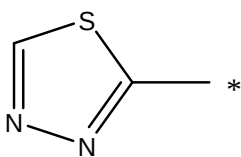
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definen en la primera o segunda modalidad.

En una séptima modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



R¹ es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una octava modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

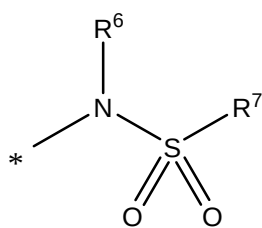


R¹ es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una novena modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en donde el haloalquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

En una décima modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R¹ es -CH₂-CF₂-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH(OH)-CF₃, -CH₂-C≡CH, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CF₃, ciclopropilo o CH₂-ciclopropilo; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera o cuarta modalidad.

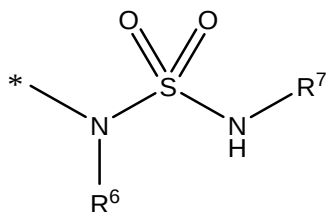
En una undécima modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde x



es 0 y R⁴ es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera,

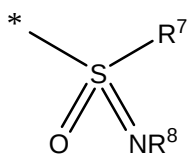
segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una duodécima modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde x



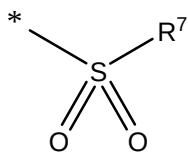
es 0 y R^4 es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una decimotercera modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en



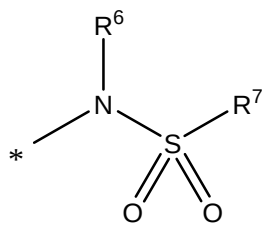
donde x es 0 y R^4 es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una decimocuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

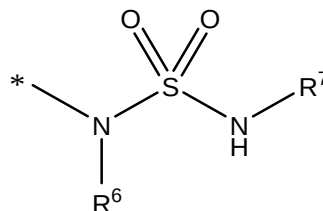


donde x es 0 y R^4 es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una decimoquinta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

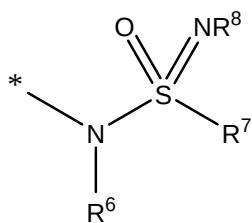


donde x es 1 y R^4 es



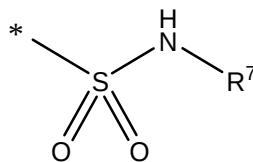
, x es 1 y R^4 es

, x es 0 o 1 y

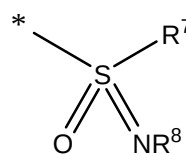


R^4 es

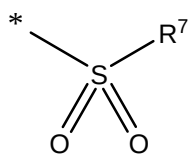
, x es 0 o 1 y R^4 es



, x es 1 y R^4 es



o x



es 1 y R⁴ es ; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena o décima modalidad.

En una decimosexta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁵ es H, halo, metoxi o metilo; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta modalidad.

En una decimoséptima modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁵ es fluoro, metilo o metoxi; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta o decimoquinta modalidad.

En una decimoctava modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁶ es H o metilo y R⁷ es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo (CH₂)_{0 o 1}-C₃-C₆ opcionalmente sustituido con metilo, heterocicilo que contiene oxígeno de 4-6 miembros, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con fenilo, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo o metoxi; o R⁶ y R⁷ tomados juntos son alqueno C₂-C₄; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima modalidad.

En una decimonovena modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R⁶ es H o metilo y R⁷ es H, metilo, etilo, n-propilo, *iso-propilo*, iso-butilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con metilo, ciclobutilo, hidroxietilo, metoxietilo, CH₂=CH-, CH₂=C(CH₃)-, CH₂CN, CH(CH₃)CN, C(CH₃)₂CN, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, CF₃, CH₂(ciclopropilo) o bencilo o R⁶ y R⁷ tomados juntos son etileno; y el resto de las variables son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, decimosegunda, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima modalidad.

En una vigésima modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en donde R³ es H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta o decimoséptima modalidad.

En una vigésimo primera modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en donde R² es H, halo, CN o metilo y R³ es H, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, ciclopropilo o CH₂N(R⁹)₂; y el resto

de las variables son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima; decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava o decimonovena modalidad.

En una vigésimo segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en donde R^2 es H, halo, CN o metilo y R^3 es H, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo o ciclopropilo; y el resto de las variables son como se describen en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima, decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava o decimonovena modalidad.

En una vigésimo tercera modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en donde R^2 es H o flúor y R^3 es metilo; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, decimosegunda; decimotercera, decimocuarta, decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésimo primera o vigésimo segunda modalidad.

En una vigesimocuarta modalidad, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^8 es H; y el resto de las variables son como se describe en la primera, segunda, tercera, cuarta, séptima, octava, novena, décima, undécima, duodécima; decimotercera, decimocuarta; decimoquinta, decimosexta, decimoséptima, decimoctava, decimonovena, vigésima, vigésimoprimera, vigesimosegunda o vigesimotercera modalidad.

En una vigesimoquinta modalidad, la invención proporciona un compuesto divulgado en la sección de ejemplificación a continuación. La forma neutra del compuesto, así como las sales farmacéuticamente aceptables de este, se incluyen en la invención. La identificación de un compuesto mediante un número de compuesto se refiere al compuesto preparado mediante el ejemplo correspondiente. Por ejemplo, "Compuesto 35" se refiere al compuesto preparado en el Ejemplo 35.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o cualquiera de los compuestos descritos en los ejemplos (incluidos los intermedios), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con deuterio.

En los compuestos divulgados en el presente documento, se entiende que cualquier posición designada específicamente como "D" o "deuterio" tiene enriquecimiento de deuterio al 50, 80, 90, 95, 98 o 99 %. El "enriquecimiento en deuterio" es un porcentaje molar y se determina dividiendo el número de compuestos con deuterio en la posición indicada por el número total de todos los compuestos. Cuando una posición se designa como "H" o "hidrógeno", la posición tiene hidrógeno en su abundancia natural. Cuando una posición es silenciosa en cuanto a si el hidrógeno o el deuterio está presente, la posición tiene hidrógeno en su abundancia natural. Una modalidad

alternativa específica se refiere a un compuesto divulgado en el presente documento que tiene enriquecimiento en deuterio en una o más posiciones, por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio de al menos, 50, 80, 90, 95, 98 o 99 %. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto como se describe en una cualquiera de las modalidades 1-24, en donde R⁷ incluye adicionalmente CD₃.

Definiciones

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es, dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuada para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, y es proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacológicamente aceptables en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1–19.

En las presentes enseñanzas se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos que tienen grupos básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos descritos en la presente incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, etanosulfónico, metanosulfónico y succínico). Los compuestos de las presentes enseñanzas con grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base(s) farmacéuticamente aceptables. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio).

El término «halo», tal como se usa en la presente, significa halógeno e incluye cloro, fluoro, bromo y yodo.

El término «alquilo» utilizado solo o como parte de un resto más grande, tal como «alcoxi» o «haloalquilo» y similares, significa un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene de uno a seis átomos de carbono, es *decir*, alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos incluyen metilo, etilo, *n-propilo*, *iso-propilo*, *iso-butilo* y similares.

El término «alquenilo» se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, *n-propenilo*, *isopropenilo*, *n-but-2-enilo*, *n-pentenilo*, *n-hex-3-enilo* y similares.

El término «alquinilo» se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado que puede ser lineal o ramificado y tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquinilo tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo

incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares.

El término "alquilen" se refiere a un radical divalente de un grupo alquilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilen tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno, representado por $-\text{O}-$ alquilo. Por ejemplo, "alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$)" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

Los términos "haloalquilo" significan alquilo, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término «cicloalquilo» se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo tiene de 3-8 átomos de carbono. Por ejemplo, un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "heteroarilo", se refiere a grupos de anillos aromáticos monocíclicos que tienen cinco o seis átomos en el anillo (*es decir*, "5-6 miembros") seleccionados de carbono y al menos uno (típicamente de 1 a 4, más típicamente 1 o 2) heteroátomos (*por ejemplo*, oxígeno, nitrógeno, óxido nítrico, azufre, óxido de azufre o dióxido de azufre).

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen furanilo (*por ejemplo*, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (*por ejemplo*, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (*por ejemplo*, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (*por ejemplo*, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (*por ejemplo*, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (*por ejemplo*, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (*por ejemplo*, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (*por ejemplo*, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (*por ejemplo*, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (*por ejemplo*, 3-piridazinilo), tiazolilo (*por ejemplo*, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (*por ejemplo*, 2-triazolilo, 5-triazolilo), tiadiazolilo (*por ejemplo*, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tetrazolilo (*por ejemplo*, tetrazolilo), tienilo (*por ejemplo*, 2-tienilo, 3-tienilo), pirimidinilo, piridinilo y piridazinilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un radical de anillo no aromático monocíclico que contiene de 3-7 átomos del anillo (*es decir*, "3-7 miembros") seleccionado de átomo de carbono y 1 o 2 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (*por ejemplo*, NO); oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. Los grupos heterociclilo representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirindinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopianilo y similares.

El número de átomos de carbono en un grupo se especifica en la presente mediante el prefijo " C_{x-xx} ", en donde x y xx son números enteros. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Ciertos restos (*por ejemplo*, alquilo, alquilen, cicloalquilo, alcoxi o heterociclilo) se denominan en el presente documento como «sustituídos» u «opcionalmente sustituídos». Cuando un resto se modifica mediante uno de estos términos, a menos que se indique lo contrario, indica que cualquier

porción del resto que un experto en la técnica sabe que está disponible para la sustitución puede sustituirse. Si está presente más de un sustituyente, entonces cada sustituyente puede seleccionarse independientemente. Dichos medios para la sustitución son bien conocidos en la técnica y/o enseñados por la presente divulgación.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno (MEK). La composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más inhibidores de MEK, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la formulación y/o administración de un agente activo a y/o absorción por un sujeto y puede incluirse en las composiciones de la presente descripción sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el sujeto. Los ejemplos no limitantes de vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, Ringer lactato, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (tales como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, hidroximetilcelulosa, ésteres de ácidos grasos, polivinilpirrolidina y colores, y similares. Tales preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionan de manera perjudicial con o interfieren con la actividad de los compuestos proporcionados en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son adecuados para su uso con los compuestos divulgados.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen opcionalmente uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables para los mismos, tales como lactosa, almidón, celulosa y dextrosa. También se pueden incluir otros excipientes, tales como agentes saborizantes, edulcorantes y conservantes, tales como metil, etil, propil y butil parabenos. Se pueden encontrar listados más completos de excipientes adecuados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005)). Un experto en la técnica sabría cómo preparar formulaciones adecuadas para diversos tipos de vías de administración. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003 - 20^o edición) y en The United States Pharmacopeia: El Formulario Nacional (USP 24 NF19) publicado en 1999. Los portadores, diluyentes y/o excipientes son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición farmacéutica y no perjudiciales para el receptor de estos.

Métodos de tratamiento

En determinadas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK) o quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) en un sujeto que lo necesita, que comprenden: administrar al sujeto una cantidad eficaz de los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, o una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de estos.

Un «sujeto» es un mamífero que necesita tratamiento. El mamífero puede ser un animal veterinario (por ejemplo, perro o gato y similares), un animal de granja (por ejemplo, caballo, vaca, oveja o cabra y similares) o un animal de laboratorio (por ejemplo, ratón, rata o cobaya y similares). Más comúnmente, el sujeto es un ser humano.

Un «sujeto que necesita tratamiento» es un sujeto con una enfermedad en la que es deseable el tratamiento médico. En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer sanguíneo, cáncer cerebral, glioma, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer tiroideo, cáncer vesical, cáncer vesical, cáncer cutáneo, melanoma maligno, cáncer del útero, cáncer ovárico, cáncer pulmonar, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer testicular, cáncer renal pélvico y ureteral, cáncer prostático, cáncer gástrico, cáncer estomacal y cáncer hematológico.

En algunas modalidades, el cáncer de pulmón se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y tumor carcinoide de pulmón.

En algunas modalidades, el cáncer de vías respiratorias y digestivas altas se selecciona del grupo que consiste en cáncer de faringe, cáncer de laringe, cáncer de lengua y similares.

En algunas modalidades, el cáncer hematológico se selecciona del grupo que consiste en leucemia, linfoma y mieloma múltiple.

En algunas modalidades, el cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma no Hodgkin, leucemia de células pilosas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de la zona marginal extraganglionar, linfoma de células B grandes difuso activado (ABC) o linfoma de células B grandes difuso del centro germinal (GCB).

En algunas modalidades, la leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de linfocitos T, leucemia mielomonocítica juvenil, síndrome mielodisplásico y linfoma folicular.

En algunas modalidades, el linfoma es linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin (NHL).

En algunas modalidades, el linfoma no Hodgkin (NHL) se selecciona de NHL recidivante, NHL

refractario y NHL folicular recurrente.

En un aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS en la posición 61 (es decir, Q61X, donde X es un aminoácido de origen natural). En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61R, NRAS Q61L, NRAS Q61K, NRAS Q61P o NRAS Q61H. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61R, NRAS Q61L, NRAS Q61K, NRAS Q61P o NRAS Q61H y es un cáncer de vejiga/tracto urinario, pulmón, piel, hígado, mieloide, linfoma, ovario/trompa de Falopio, sistema nervioso periférico, tejido blando o vulva/vagina. En otro aspecto, el cáncer es de vejiga/tracto urinario, pulmón o piel, cada uno caracterizado por una mutación NRAS Q61R; cáncer de hígado, mieloide, piel, linfoma o vejiga/tracto urinario, cada uno caracterizado por una mutación NRAS Q61L; cáncer de pulmón, linfoma, de ovario/trompa de Falopio, sistema nervioso periférico, tejido blando, vulva/vagina, hígado o piel, cada uno caracterizado por una mutación NRAS Q61K; cáncer del mieloide caracterizado por una mutación NRAS Q61P; o cáncer del tejido blando caracterizado por una mutación NRAS Q61H. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por un NRAS Q61R, NRAS Q61L, NRAS Q61K, NRAS Q61P o NRAS Q61H y es carcinoma urotelial de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, hepatoblastoma, leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano, tumor epitelial ovárico, neuroblastoma, fibrosarcoma, melanoma de la mucosa de la vulva/vagina, carcinoma hepatocelular o rabdomiosarcoma. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61R, y es carcinoma urotelial de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas o melanoma. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61L, y es hepatoblastoma, leucemia mieloide aguda, melanoma, linfoma no hodgkiniano o carcinoma urotelial vesical. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61K, y es cáncer de pulmón no microcítico, linfoma no hodgkiniano, tumor epitelial ovárico, neuroblastoma, melanoma, fibrosarcoma, melanoma mucoso de la vulva/vagina o carcinoma hepatocelular. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61P y es leucemia mieloide aguda. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS Q61H y es rabdomiosarcoma.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS A91V o E132K. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS A91V o E132K y es del intestino, por ejemplo, el cáncer es adenocarcinoma colorrectal.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una delección por desplazamiento de marco NRAS T20. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una delección por desplazamiento del marco NRAS T20 y es del pulmón, por ejemplo, el cáncer es tumor neuroendocrino pulmonar.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12C, G12V, G12D, G12A, G12S o G12R. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12C, G12V, G12D, G12A, G12S o G12R y es un cáncer de mieloide, piel, linfoma u ovario/trompas de Falopio. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12C y es mieloide. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12V y es de piel. En otro aspecto, el cáncer se

caracteriza por una mutación NRAS G12D y es de trompas linfoides, mieloides y ovarios/de Falopio. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12R y es mieloide. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12C, G12V, G12D, G12A, G12S o G12R y es leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano, melanoma o tumor epitelial ovárico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12C y es leucemia mieloide aguda. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12V y es melanoma. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12D y es leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkiniano o tumor epitelial ovárico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G12R y es leucemia mieloide aguda.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G13D o NRAS G13R. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G13D o NRAS G13R y es un cáncer mieloide, linfóide o de la piel. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G13D y es un cáncer de linfóide (por ejemplo, linfoma no hodgkiniano). En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación NRAS G13R y es un cáncer de mieloide (por ejemplo, leucemia mieloide aguda) o piel (por ejemplo, melanoma).

En un aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en la posición 13 (es decir, G13X, donde X es un aminoácido de origen natural). En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G13D, KRAS G13C o KRAS G13V. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G13D, KRAS G13C o KRAS G13V y es un cáncer del intestino, pulmón, mama. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G13D y es del intestino, pulmón o mama; o por una mutación KRAS G13C y es del pulmón. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G13D o KRAS G13C y es carcinoma colorrectal, cáncer de células no pequeñas de pulmón o carcinoma de mama invasivo.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en V14L, V9I, I187V, A59T, P140H, A146T, L19F, A18D, A146V, K117N, P121H, A59G, V160A. En otro aspecto, el cáncer es linfóide caracterizado por una mutación KRAS en V14L o V9I. En otro aspecto, el cáncer es hueso caracterizado por una mutación KRAS en I187V o A59T. En otro aspecto, el cáncer es intestino caracterizado por una mutación KRAS en P140H o A146T. En otro aspecto, el cáncer es pulmón caracterizado por una mutación KRAS en L19F. En otro aspecto, el cáncer es mieloide caracterizado por una mutación KRAS en A18D, A146V o K117N. En otro aspecto, el cáncer es de ovario/trompa de Falopio caracterizado por una mutación KRAS en P121H o A59G. En otro aspecto, el cáncer es útero caracterizado por una mutación KRAS en V160A. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en V14L y es leucemia/linfoma linfoblástico B. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en V9I y es linfoma no hodgkiniano. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en I187V o A59T y es osteosarcoma. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en P140H o A146T y es adenocarcinoma colorrectal. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en L19F y es cáncer

de pulmón no microcítico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en A18D, A146V o K117N y es leucemia mieloide aguda. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en P121H o A59G y es tumor epitelial ovárico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en V160A y es carcinoma endometrial.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en la posición 12 (es decir, G12X, donde X es un aminoácido de origen natural). En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12D, G12V, G12A, G12R, G12S o G12C. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12D, G12V, G12A, G12R, G12S o G12C y es un cáncer del intestino, esófago/estómago, ovario/trompa de Falopio, páncreas, útero, pulmón, tejido blando, tracto biliar, mama, linfoma, tiroides o cuello uterino. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12D y es un cáncer del intestino, esófago/estómago, ovario/trompa de Falopio, páncreas, útero o pulmón. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12V y es un cáncer del intestino, pulmón, páncreas, útero, tejido blando, tracto biliar o mama. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12A y es un cáncer linfoma, pulmonar o intestinal. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12R y es un cáncer de tiroides o páncreas. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12S y es un cáncer de los pulmones o intestino. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12C y es un cáncer del intestino, pulmón, cuello uterino, esófago/estómago o páncreas.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12D, G12V, G12A, G12R, G12S o G12C y es adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma esofagogástrico, tumor epitelial ovárico, adenocarcinoma pancreático, carcinoma endometrial, cáncer pulmonar no microcítico, tumor neuroendocrino pulmonar, leiomioma, neoplasia papilar intraductal del conducto biliar, carcinoma mamario invasivo, linfoma no hodgkiniano, cáncer tiroideo anaplásico, carcinoma escamocítico cervical o carcinoma escamocítico esofágico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por un KRAS G12D y es adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma esofagogástrico, tumor epitelial de ovario, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de endometrio o cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12V y es adenocarcinoma colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor neuroendocrino pulmonar, adenocarcinoma pancreático, carcinoma endometrial, leiomioma, neoplasia papilar intraductal del conducto biliar o carcinoma de mama invasivo. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12A y es adenocarcinoma colorrectal, linfoma no hodgkiniano o cáncer de pulmón no microcítico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12R y es cáncer de tiroides anaplásico o adenocarcinoma pancreático. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS G12S y es cáncer de pulmón no microcítico o adenocarcinoma colorrectal.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS en la posición 61 (es decir, Q61X, donde X es un aminoácido de origen natural). En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una

mutación KRAS Q61H, Q61L, Q61K, Q61R, Q61P o G61E. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS Q61H, Q61L, Q61K, Q61R, Q61P o Q61E y son cánceres del intestino, páncreas o pulmón. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación Q61H KRAS y es un cáncer del intestino o el páncreas. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS Q61L y es un cáncer del intestino. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por un KRAS Q61K y es un cáncer de pulmón. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por un KRAS Q61R y es un cáncer de pulmón.

En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación de KRAS Q61H, Q61L, Q61K, Q61R, Q61P o G61E y es adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma pancreático o cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por un KRAS Q61R y es cáncer de pulmón no microcítico. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS Q61H y es adenocarcinoma colorrectal o adenocarcinoma pancreático. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS Q61L y es adenocarcinoma colorrectal. En otro aspecto, el cáncer se caracteriza por una mutación KRAS Q61K y es cáncer de pulmón no microcítico.

En otro aspecto, el cáncer se deriva de una cualquiera de las líneas celulares descritas en las Tablas 4, 5 y 6.

Un sujeto con uno de los cánceres mencionados anteriormente se trata administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, un sujeto con uno de los cánceres mencionados anteriormente se trata administrando al sujeto una cantidad eficaz del Compuesto 35 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, un sujeto con uno de los cánceres mencionados anteriormente se trata administrando al sujeto una cantidad eficaz del Compuesto 36 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad eficaz de un agente contra el cáncer, en donde las cantidades de la combinación y el agente quimioterapéutico son juntas eficaces en el tratamiento de un sujeto con cáncer. Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica y se pueden utilizar en combinación. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. También se describen métodos para tratar a un sujeto con cáncer que comprenden administrar al mamífero una cantidad de un inhibidor de proteína quinasa MEK y/o inhibidor de proteína quinasa Raf en combinación con radioterapia, en donde las cantidades del inhibidor de proteína quinasa MEK y/o inhibidor de proteína quinasa Raf en combinación con la radioterapia son eficaces en el tratamiento de un sujeto con cáncer. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la combiterapia

descrita en el presente documento.

En algunas modalidades, la descripción también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que puede comprender un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos. Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-11 (ciclooxygenasa 11), se pueden usar junto con un compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea n.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea n.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606,046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931,788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1991), solicitud de patente europea n.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente británica n.º 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de patente estadounidense n.º 60/148,464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente estadounidense 5,863,949 (emitida el 26 de enero de 1999), patente estadounidense 5,861,510 (emitida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997). Algunos inhibidores de MMP-2 y MMP-9 tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1, mientras que algunos inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de matriz (L e., MAP-1, NEMP-3, MMP-4, M7VIP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MlvIP útiles en la presente invención son AG-3340, RU 32-3555 y RS 13-0830.

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra con al menos un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el agente terapéutico es un taxol, bortezomib o ambos. En modalidades adicionales o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes citotóxicos, agentes antiangiogénicos y agentes antineoplásicos. En modalidades adicionales o adicionales, los agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epiclofilotoximas; enzimas antineoplásicas, inhibidores de la topoisomerasa,

procarbazona, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica y se pueden utilizar en combinación con los compuestos y composiciones de la descripción. En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

En algunas modalidades, la combinación se administra en combinación con un tratamiento adicional. En modalidades adicionales o adicionales, el tratamiento adicional es radioterapia, quimioterapia, cirugía o cualquier combinación de estos. En modalidades adicionales o adicionales, la combinación se administra en combinación con al menos un agente terapéutico adicional. En modalidades adicionales o adicionales, el agente terapéutico se selecciona del grupo de agentes citotóxicos, agentes antiangiogénesis y agentes antineoplásticos. En modalidades adicionales o adicionales, el agente antineoplástico se selecciona del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos, epidofilotoxinas; enzimas antineoplásticas, inhibidores de la topoisomerasa, procarbazonas, mitoxantronas, complejos de coordinación de platino, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores del crecimiento, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente para corregular las rutas de MEK o RAF. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de MEK o RAF. En algunas modalidades, el inhibidor de RAF es vemurafenib, dabrafenib, XL-281, LGX-818, CEP-32496, ARQ-736, MEK-162, Sdumdinib, refametinib, E-620L pimasetib, WX-554, GDC-0973 o LXH254.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente para corregular la vía de MAPK. En algunas modalidades, el agente para corregular la vía de MAPK son inhibidores selectivos del mutante KRAS G12C que incluyen, de modo no taxativo, adagrasib de sotorasib, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, AMG-510 y MRTX849; inhibidores selectivos del mutante KRAS G12D; inhibidores de Son of Sevenless 1 (SOS1) (por ejemplo, BI1701963, BI-3406 y RMC-023); inhibidores de SHP2 (por ejemplo, TNO155, BBP-398 e ICP-189); inhibidores de EGFR que incluyen, de modo no taxativo, gefitinib, erlotinib, afatinib, lazertinib, aumolertinib (anteriormente almonertinib), olmutin, dacomitinib, nazartinib y ostinib.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico es un agente para reactivadores de p53 mutantes (PC14586, APR-246 y COTI-2).

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de aspirina; diflunisal; salsalato; acetaminofeno; ibuprofeno; dexibuprofeno; naproxeno; fenoprofeno; ketoprofeno; dexketoprofeno; flurbiprofeno; oxaprozina; loxoprofeno; indometacina; tolmetina; sulindac; etodolac;

ketorolac; diclofenac; aceclofenac; nabumetona; ácido enólico; piroxicam; meloxicam; tenoxicam; droxicam; lomoxicam; isoxicam; ácido mefenámico; ácido meclofenámico; ácido flufenámico; ácido tolfenámico; sulfonanilidas; clonixina; licofelona; dexametasona; y prednisona.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de mecloretamina; ciclofosfamida; melfalán; clorambucilo; ifosfamida; busulfán; N-nitroso-N-metilurea (MNU); carmustina (BCNU); lomustina (CCNU); semustina (MeCCNU); fotemustina; estreptozotocina; dacarbazina; mitozolomida; temozolomida; tiotepa; mitomicina; diaziquona (AZQ); cisplatino; carboplatino; y oxaliplatino.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de vincristina; vinblastina; vinorelbina; vindesina; vinflunina; paclitaxel; docetaxel; etopósido; tenipósido; tofacitinib; ixabepilona; irinotecán; topotecán; camptotecina; doxorubicina; mitoxantrona; y tenipósido.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de actinomicina; bleomicina; plicamicina; mitomicina; daunombicina; epimbicina; idarubicina; pirarubicina; aclarubicina; mitoxantrona; ciclofosfamida; metotrexato; 5-fluorouracilo; prednisolona; ácido folínico; metotrexato; melfalán; capecitabina; mecloretamina; uramustina; melfalán; clorambucilo; ifosfamida; bendamustina; 6-mercaptopurina; y procarbazona.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de cladribina; pemetrexed; fludarabina; gemcitabina; hidroxiaurea; nelarabina; cladribina; clofarabina; ytarabina; decitabina; citarabina; liposomal de citarabina; pralatrexato; floxuridina; fludarabina; colchicina; tioguanina; cabazitaxel; larotaxel; ortataxel; tesetaxel; aminopterina; pemetrexed; pralatrexato; raltitrexed; pemetrexed; carmofur; y floxuridina.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de azacitidina; decitabina; hidroxycarbamida; topotecán; irinotecán; belotecán; tenipósido; aclarubicina; epimbicina; idarubicina; amrubicina; pirarubicina; valrubicina; zombicina; mitoxantrona; pixantrona; mecloretamina; clorambucilo; prednisona; uramustina; estramustina; carmustina; lomustina; fotemustina; nimustina; ranimustina; carboquona; tioTEPA; triaziquona; y trietilenmelamina.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de nedaplatina; satraplatina; procarbazona; dacarbazina; temozolomida; altretamina; mitobronitol; pipobroman; actinomicina; bleomicina; plicamicina; ácido aminolevulínico; aminolevulinato de metilo; efaproxiral; talaporfin; temoporfin; verteporfin; alvocidib; seliciclib; palbociclib; bortezomib; carfilzomib; anagrelida; masoprocol; olaparib; belinostat; panobinostat; romidepsin; vorinosta; idelalisib; atrasentan; bexaroteno; testolactona; amsacrina; trabectedina; alitretinoína; tretinoína; demecolcina; elsamitrucina; etoglucid; lonidamina; lincantrona; mitoguazona; mitotana; oblimersen; omacetaxina mepesuccinato; y eribulina.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de azathioprine; ácido Micofenílico; leflunomida; teriflunomida; tacrolimus; ciclosporina; pimecrolimus; abetimus; gusperimus; lenalidomida; pomalidomida; thalidomida; anakinra; sirolimus; everolimus; ridaforolimus; temsirolimus; umirolimus; zotarolimus; eculizumab; adalimumab; afelimomab;

certolizumab pegol; golimumab; infliximab; nerelimumab; mepolizumab; omalizumab; faralimumab; elsilimumab; lebrikizumab; ustekinumab; etanercept; otezivizumab; teplizumab; visilizumab; clenoliximab; keliximab; zanolimumab; efalizumab; erlizumab; obinutuzumab; rituximab; y ocrelizumab.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se selecciona de pascolizumab; gomiliximab; lumiliximab; tenelimumab; toralizumab; aselizumab; galiximab; gavilimumab; ruplizumab; belimumab; blisibimod; ipilimumab; tremelimumab; bertilimumab; lerdelimumab; metelimumab; natalizumab; tocilizumab; odulimumab; basiliximab; daclizumab; inolimumab; zolimoma; atorolimumab; cedelizumab; fontolizumab; maslimomab; morolimumab; pexelizumab; reslizumab; rovelizumab; siplizumab; talizumab; telimumab; vapaliximab; vepalimumab; abatacept; belatacept; pegsunercept; aflibercept; alefacept; y rilonacept.

En algunas modalidades, la segunda terapéutica es un inhibidor de punto de control inmunitario tal como un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1. En algunas modalidades, el inhibidor del punto de control inmunitario es un anticuerpo anti PD-1 seleccionado del grupo que consiste en balstilimab, camrelizumab, cemiplimab, dostarlimab, geptanolimab, nivolumab, pembrolizumab, penpulimab, pidilizumab, prolgolimab, retifanlimab, sasanlimab, serplulimab, serplulimab, sintilimab, spartalizumab, sulituzumab, tebotelimab, teripalimab, tislelizumab, toripalimab, toripalimab, zimberelimab, AMP -224 (MedImmunne), AMP-514 (MedImmunne), AT-16201 (AIMM Therapeutics BV), AVI-102 (Ab Vision Inc), BAT-1308 (Bio-Thera Solutions Ltd), BH-2950 (Beijing Hanmi Pharmaceutical Co Ltd), BSI-050K01 (Biosion Inc), CB-201 (Crescendo Biologies Ltd), CYTO-101 (Cytocom Inc), DB-004 (DotBio Pte Ltd), EX- 105 (Excelmab Inc), EX- 108 (Excelmab Inc), GNR-051 (Generium), HAB-21 (Suzhou Stainwei Biotech Inc), IBI-319 (Innovent Biologies Inc), IBI-321 (Innovent Biologies Inc), IKT-202 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMU-201 (Imugene Ltd), JS-201 (Shanghai Junshi Bioscience Co Ltd), LBL-006 (Leads Biolabs Inc), LBL-024 (Leads Biolabs Inc), LD-01 (Leidos Health Holdings LLC), LQ-005 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-008 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), MD-402 (MD Biosciences GmbH), OT-2 (OncoTrap Inc), PE-0105 (Shanghai Yunyi Health Technology Development Co Ltd), PF-07209960 (Pfizer Inc), PH-762 (Phio Pharmaceuticals Corp), REGN-PD-I/XX (Regeneron), R07121661 (Genentech), SAUG-1 (Juvenescence UK Ltd), SCT-IIOA (Sinocelltech), SG-001 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), SI-B003 (SystImmune), SL-279137 (Shattuck Labs), SSI-361 (Lyvgen Biopharma Ltd), STI-A1110 (Servier), STM-418 (Stcube Inc), Sym-021 (Symphogen A/S), TSR-075 (GlaxoSmithKline Pic), TY101 (Tayu Huaxia Biotech), Twist-PD-1 (Twist Bioscience), XmAb-TGFpR2 (Xencor), XmAb-YYCD28 (Xencor), XmAb20717 (Xencor), XmAb23104 (Xencor), YBL-006 (Y Biologies), YBL-019 (Y Biologies), y mDX-400 (Merck & Co Inc).

En una modalidad, el agente anticanceroso y el compuesto representado por la fórmula estructural (I) se administran simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, el agente contra el cáncer y el compuesto se pueden administrar en la misma formulación o en diferentes formulaciones. Alternativamente, el compuesto y el agente anticanceroso adicional se administran

por separado. Como alternativa, el compuesto y el agente anticanceroso adicional pueden administrarse secuencialmente, como composiciones separadas, dentro de un marco de tiempo apropiado (por ejemplo, una sesión/intervalo de tratamiento del cáncer (por ejemplo, aproximadamente 1.5 a aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas a aproximadamente 15 horas a aproximadamente 20 horas; aproximadamente 1 día a aproximadamente 2 días a aproximadamente 5 días a aproximadamente 10 días a aproximadamente 14 días)) según lo determine el médico experto (por ejemplo, un tiempo suficiente para permitir una superposición de los efectos farmacéuticos de los tratamientos). El compuesto y el agente anticanceroso adicional se pueden administrar en una sola dosis o múltiples dosis en un orden y en un programa adecuado para lograr un efecto terapéutico deseado (por ejemplo, inhibición del crecimiento tumoral).

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto un compuesto representado por la fórmula estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este para tratar al menos una de las enfermedades o afecciones enumeradas anteriormente.

Tal como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico, que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente la extensión de la enfermedad, trastorno o síndrome; mejorar o mejorar un síntoma o indicador clínico asociado con el trastorno; o retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de la progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.

Métodos de administración y formas de dosificación

La cantidad precisa de compuesto administrado para proporcionar una "cantidad eficaz" al sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la enfermedad o afección, y de las características del sujeto, tales como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. El experto en la técnica será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, *por ejemplo*, cuando se administra en combinación con un agente contra el cáncer, una «cantidad eficaz» de cualquier agente o agentes terapéuticos adicionales dependerá del tipo de fármaco utilizado. Las dosificaciones adecuadas son conocidas para agentes terapéuticos aprobados y pueden ser ajustadas por el experto en la técnica de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se están tratando y la cantidad de un compuesto de la invención que se usa siguiendo, *por ejemplo*, las dosificaciones informadas en la bibliografía y recomendadas en *Physician's Desk Reference* (57° Ed., 2003).

El término "cantidad eficaz" significa una cantidad cuando se administra al sujeto que da como resultado resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos, *por ejemplo*, inhibe, suprime o reduce los síntomas de la afección que se está tratando en el sujeto en comparación con un control. Por ejemplo, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una forma

de dosificación unitaria (*por ejemplo*, de 0.1 mg a aproximadamente 50 g por día).

Los términos "administrar", "administrar", "administración" y similares, tal como se usan en la presente, se refieren a métodos que se pueden usar para permitir la administración de composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intratumoral, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, oral, tópica, intratecal, inhalatoria, transdérmica, rectal y similares. Las técnicas de administración que pueden emplearse con los agentes y métodos descritos en el presente documento se encuentran en, *por ejemplo*, Goodman y Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. actual.; Pergamon; y Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (edición actual), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

El modo particular de administración y el régimen de dosificación serán seleccionados por el médico tratante, teniendo en cuenta los detalles del caso (*por ejemplo*, el sujeto, la enfermedad, el estado de la enfermedad involucrado, el tratamiento particular). El tratamiento puede implicar dosis diarias o multidiarias o menores que las diarias (como semanales o mensuales, etc.) durante un período de unos pocos días a meses, o incluso años. Sin embargo, un experto en la técnica reconocería inmediatamente dosis apropiadas y/o equivalentes observando dosificaciones de composiciones aprobadas para tratar una enfermedad usando los inhibidores de MEK divulgados como guía.

Los compuestos o las composiciones farmacéuticas correspondientes enseñados en la presente pueden administrarse a un paciente en una variedad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, parche, bomba o transdérmica y las composiciones farmacéuticas formuladas en consecuencia. La administración parenteral incluye modos de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua durante un período de tiempo seleccionado.

La composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. En una modalidad, la composición se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En modalidades preferidas, la composición farmacéutica se formula para la administración intravenosa.

Típicamente, para la administración terapéutica oral, un compuesto de las presentes enseñanzas puede incorporarse con un excipiente y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

Típicamente para administración parenteral, las soluciones de un compuesto de las presentes enseñanzas generalmente se pueden preparar en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y mezclas de los mismos con o sin alcohol, y en aceites.

En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Típicamente, para uso inyectable, son apropiadas soluciones acuosas estériles o dispersión de, y polvos estériles de, un compuesto descrito en la presente para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar modalidades ejemplares de la invención y no definen ni limitan su alcance.

EJEMPLIFICACIÓN

Las **abreviaturas** utilizadas en toda la memoria descriptiva se pueden resumir a continuación en el presente documento con su significado particular:

ACN – Acetonitrilo;

AIBN – Azobisisobutironitrilo

BBr₃ – Tribromuro de boro;

BID – Dos veces al día;

BOC – terc-butiloxycarbonilo;

Boc₂O-Di-terc-butil dicarbonato;

BTEAC - Cloruro de benciltrietilamonio;

br s – Singlete ancho;

°C – grado Celsius;

CDCl₃ – Cloroformo deuterado;

CD₃CN – acetonitrilo deuterado

CRC – Cáncer colorrectal

CsF – Fluoruro de cesio;

d – Doblete;

dd – Doblete de doblete;

δ– Delta;

DCM – Diclorometano;

DMAc o DMA – N, N-dimetilacetamida;

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina;

DMF – N, N-Dimetilformamida;

DMSO – Dimetilsulfóxido;

DMSO-d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado;

ESI – Ionización por electropulverización;

EtOH – etanol;

EtOAc – Acetato de etilo;

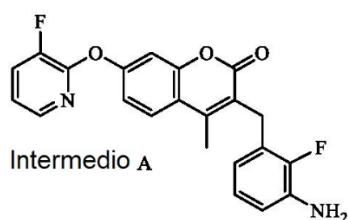
FA – Ácido fórmico;

¹⁹F NMR – resonancia magnética nuclear de flúor-19;

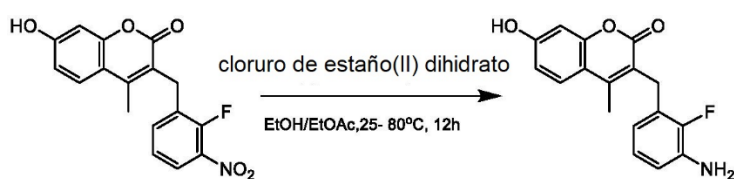
g – Gramo;
 h o hr – Hora;
 ^1H – Proton;
 ^1H NMR – Resonancia magnética nuclear de protones;
 H_2O – Agua;
 HCl – ácido clorhídrico;
 HPLC – Cromatografía líquida de alto rendimiento;
 Hz – Hertz;
 H_2SO_4 - Ácido sulfúrico;
 J – Constante de acoplamiento;
 K_2CO_3 – Carbonato de potasio;
 KOAc – acetato de potasio;
 LCMS – Espectrometría de masas de cromatografía de líquidos;
 M^+ – Ión molecular;
 m – Múltiple;
 MeI – yoduro de metilo;
 MeOH – Metanol;
 mg – Miligramos;
 minutos – Minutos;
 MHz – Mega Hertz (frecuencia);
 mL – Mililitros;
 mm – Milímetros;
 mmol – Milimoles;
 mpk – Miligramos por kilogramo
 MS – Espectroscopía de masas;
 NaH – hidruro de sodio;
 PDAC – adenocarcinoma ductal pancreático;
 NaHCO_3 saturado - hidrogenocarbonato de sodio saturado;
 Na_2SO_4 - Sulfato de sodio;
 NBS – *N*-Bromosuccinimida;
 NSCLC – Cáncer de pulmón de células no pequeñas;
 PCl_5 – Pentacloruro de fósforo;
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ – [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II);
 PE – Éter de petróleo;
 % – Porcentaje;
 pH – potencial de hidrógeno;
 ppm – Partes por millón;
 Py – piridina;

q – Cuarteto;
 QD – Una vez al día
 R_t – Tiempo de retención;
 s – Singlet;
 t – Trillizo;
 TBSCl - terc-Butildimetilclorosilano;
 TEA – trietilamina;
 Tf_2O - Anhídrido triflico;
 THF – tetrahidrofurano;
 TLC – Cromatografía en capa fina;
 TLC preparativa – Cromatografía de capa fina preparativa;
 μL – Microlitros;
 μm – Milímetros;
 μmol – Micromoles.

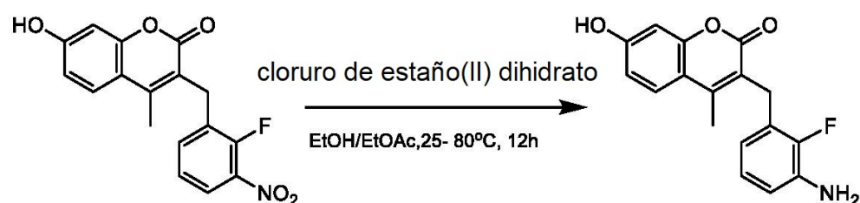
Intermedio A: Síntesis de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona:



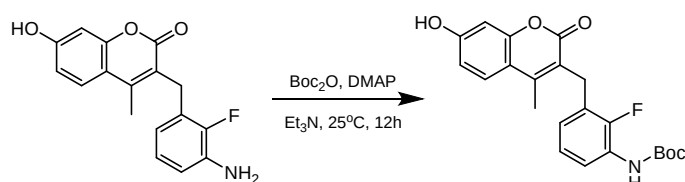
Etap 1: Síntesis de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona



A una mezcla de 3-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (WO2009014100) 15 g, 45.55 mmol) en EtOAc (600 mL) y EtOH (600 mL) se le agregó cloruro de estaño(II) dihidratado (51.4 g, 227.8 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (13.6 g, 45.5 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se purificó en la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74-6.48 (m, 4H), 6.19 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

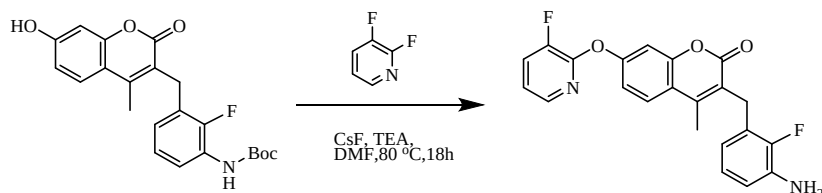


Etap 2: Síntesis de (N-[2-fluoro-3-[(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]fenil]carbamato de terc-butilo:



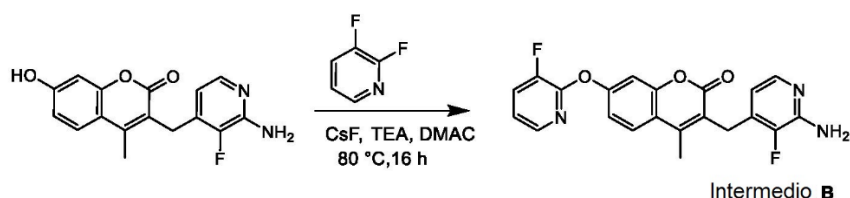
A una mezcla de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (13.6 g, 45.5 mmol) en DCM (40 mL) se le agregaron DMAP (278.2 mg, 2.3 mmol), Boc_2O (29.8 g, 136.6 mmol, 31.4 mL) y Et_3N (13.8 g, 136.6 mmol, 19.0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar N-[2-fluoro-3-[(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]fenil]carbamato de terc-butilo (18.2 g, 45.5 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS R_t = 1.741 min, en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FNO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.1, encontrado 400.0.

Etap 3: Síntesis de (3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona):



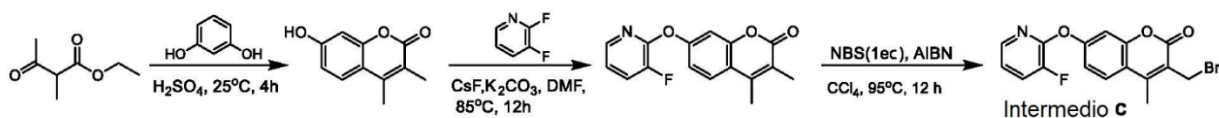
A una mezcla de N-[2-fluoro-3-[(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]fenil]carbamato de terc-butilo (6 g, 15.0 mmol) en DMF (40 mL) se le agregaron CsF (3.42 g, 22.5 mmol, 830.8 μL) y TEA (4.6 g, 45.1 mmol, 6.33 mL). A continuación, se agregó 2,3-difluoropiridina (8.64 g, 75.1 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE 50 %) para proporcionar 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.7 g, 6.9 mmol, 45.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 3H), 6.78 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Intermedio B: Síntesis de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (síntesis descrita en WO2013035754) (3 g, 9.99 mmol) en DMAc (30 mL) se le agregó TEA (3.03 g, 29.97 mmol, 4.17 mL), CsF (2.28 g, 14.99 mmol, 552.52 μ L) y 2,3-difluoropiridina (2.30 g, 19.98 mmol, 69.27 μ L). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % - 5 %) para proporcionar la 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (1.6 g, 4.1 mmol, 40.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.00-7.97 (m, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

Intermedio C: Síntesis de



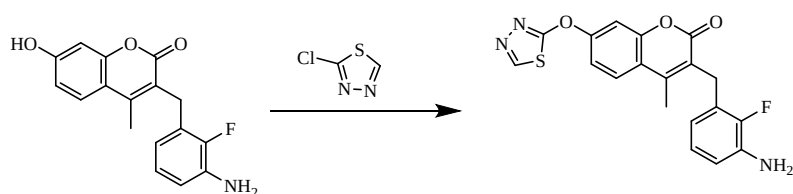
Etapas 1: A una mezcla de 2-metil-3-oxo-butanoato de etilo (28.80 g, 199.80 mmol, 28.24 mL) y benceno-1,3-diol (20 g, 181.64 mmol, 30.30 mL) se le agregó H₂SO₄ (40 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción y se filtró; la torta de filtro se lavó con MeCN (20 mL x 2). La torta del filtro se concentró a presión reducida para dar 7-hidroxi-3,4-dimetil-cromen-2-ona (24.9 g, 130.9 mmol, 72.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.35 (br s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

Etapas 2: A una solución de 7-hidroxi-3,4-dimetil-cromen-2-ona (22 g, 115.67 mmol) en DMF (200 mL) se le agregaron CsF (26.36 g, 173.51 mmol, 6.40 mL), K₂CO₃ (47.96 g, 347.01 mmol) y 2,3-difluoropiridina (33.28 g, 289.18 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. Se agregaron agua (200 mL) y acetato de etilo (100 mL) a la mezcla y se filtró. La torta de filtro se lavó con MeCN (20 mL x 2), la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3,4-dimetil-cromen-2-ona (22.8 g, 79.92 mmol, 69.10 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -136.512 ppm.

Etapas 3: Etapa 3: A una solución de 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3,4-dimetil-cromen-2-ona (10 g, 35.05

mmol) en CH₃CN (100 mL) se le agregó NBS (9.36 g, 52.58 mmol) y AIBN (1.15 g, 7.01 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-5.8 %) para proporcionar 3-(bromometil)-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (7.1 g, 19.5 mmol, 55.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃Cl) δ = -136.196 ppm.

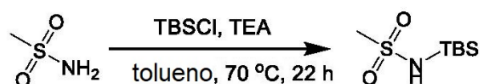
Intermedio D



Se agitó una mezcla de 3-[(3-bromo-2-fluorofenil)metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxi-cromen-2-ona (síntesis descrita en el documento WO2013035754) (100.0 mg, 226.6 μmol), Pd(dppf)Cl₂ (33.2 mg, 45.3 μmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (115.10 mg, 453.3 μmol) y KOAc (111.2 mg, 1.1 mmol) en dioxano (2 mL) a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0-1 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxi-cromen-2-ona (110.7 mg, 226.6 μmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.25 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.78-6.66 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 1H), 6.24 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5MHz, DMSO-*d*₆) δ = -139.753 ppm. LCMS R_t = 1.763 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para C₁₉H₁₅FN₃O₃S [M+H]⁺ 384.1, encontrado 384.0.

Intermedio 1: **terc-butil-dimetil-[[metil-(3-metilimidazol-3-il)-oxo-λ6-sulfaniliden]amino]silano**

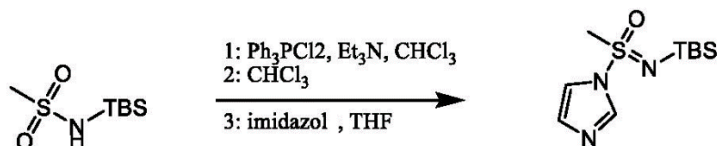
Etapas 1: Síntesis de (N-[terc-butil(dimetil)silil]metanosulfonamida):



A una solución de metanosulfonamida (20 g, 210.26 mmol) en tolueno (100 mL) se le agregaron TEA (53.19 g, 525.65 mmol, 73.16 mL) y TBSCl (38.03 g, 252.31 mmol, 30.92 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 22 h. Se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (70 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-

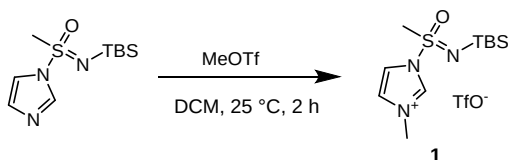
30 %) para proporcionar N-[terc-butil(dimetil)silil]metanosulfonamida (37.6 g, 179.7 mmol, 85.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.06 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.16 (d, J = 3.2 Hz, 6H).

Etap 2: Síntesis de terc-butil-[(imidazol-1-il-metil-oxo- λ 6-sulfaniliden)amino]-dimetil-silano):



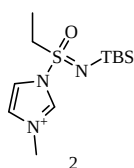
A una mezcla de dicloro(trifenil)- λ 5-fosfano (9.55 g, 28.66 mmol) en CHCl_3 (50 mL) se le agregó TEA (4.83 g, 47.76 mmol, 6.65 mL), la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 hora bajo N_2 . Se añadió N-[terc-butil(dimetil)silil]metanosulfonamida (5 g, 23.88 mmol) en CHCl_3 (20 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora en N_2 . Luego se agregó imidazol (1.63 g, 23.88 mmol) en THF (10 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (35 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-30 %) para proporcionar terc-butil-[(imidazol-1-il-metil-oxo- λ 6-sulfaniliden)amino]-dimetil-silano (2.7 g, 10.4 mmol, 43.6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

Etap 3: Síntesis de trifluorometanosulfonato de 1-(N-(terc-butildimetilsilil)-S-metilsulfonimidoil)-3-metil-1H-imidazol-3-io.



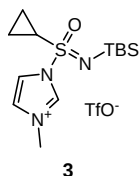
A una solución de terc-butil-[(imidazol-1-il-metil-oxo- λ 6-sulfaniliden)amino]-dimetil-silano (400 mg, 1.54 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de metilo (278.31 mg, 1.70 mmol, 185.54 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar terc-butil-dimetil-[[metil-(3-metilimidazol-3-ium-1-il)-oxo- λ 6-sulfaniliden]amino]silano (653.0 mg, 1.5 mmol, 100 % de rendimiento, TfO) como un sólido blanco, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 2: tert-butil-dimetil-[[etil-(3-metilimidazol-3-io-1-il)-oxo- λ 6-sulfaniliden]amino]silano



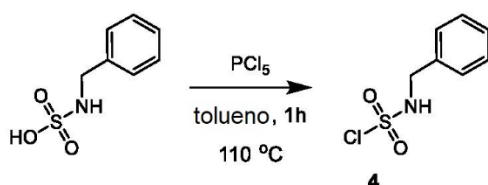
El compuesto del título se sintetizó usando etil sulfonamida en las mismas condiciones que en la síntesis del intermedio 1, usado sin purificación.

Intermedio 3: terc-butil-[[ciclopropil-(3-metilimidazol-3-ilo-1-il)-oxo-λ6-sulfaniliden]amino]-dimetil-silano



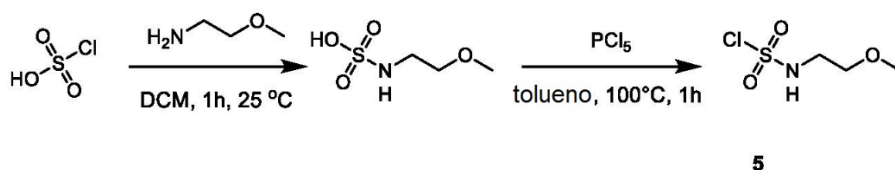
El compuesto del título se sintetizó usando ciclopropil sulfonamida en las mismas condiciones que en el producto intermedio 1, usado sin purificación. LCMS $R_t = 0.853$ min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{25}H_{22}F_2N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 498.1, encontrado 498.0.

Intermedio 4: Cloruro de N-bencilsulfamoilo



A una solución de ácido bencilsulfámico (800 mg, 4.27 mmol) en tolueno (1 mL) se le agregó PCl_5 (889.18 mg, 4.27 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el cloruro de N-bencilsulfamoilo (800 mg, 3.9 mmol, 91.1 % de rendimiento) como un aceite blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

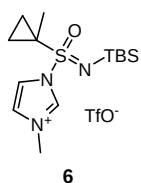
Intermedio 5: Cloruro de N-(2-metoxietil)sulfamoilo



Etapa 1: A una solución de 2-metoxietanamina (966.87 mg, 12.87 mmol, 1.12 mL) en DCM (5 mL) se le agregó ácido sulfuroclorídico por goteo (500 mg, 4.29 mmol, 285.71 uL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar ácido 2-metoxietilsulfámico (665.8 mg, 4.3 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo para la siguiente etapa sin purificación.

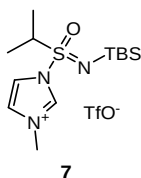
Etapa 2: A una solución de ácido 2-metoxietilsulfámico (665.84 mg, 4.29 mmol) en tolueno (5 mL) se le agregó PCl_5 (893.55 mg, 4.29 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar cloruro de N-(2-metoxietil)sulfamoilo (744.9 mg, 4.3 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite marrón para la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 6:



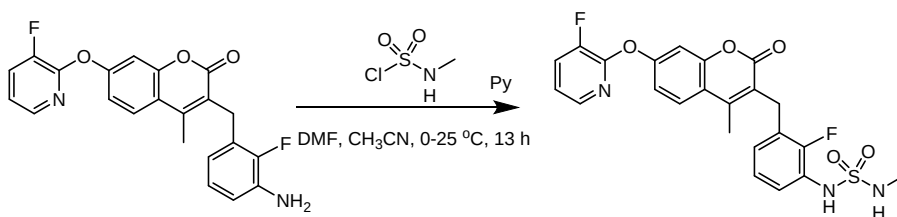
El compuesto del título se sintetizó usando isopropilsulfonamida en las mismas condiciones que en el producto intermedio 1, usado sin purificación.

Intermedio 7: Cloruro de N-(2-metoxietil)sulfamoilo



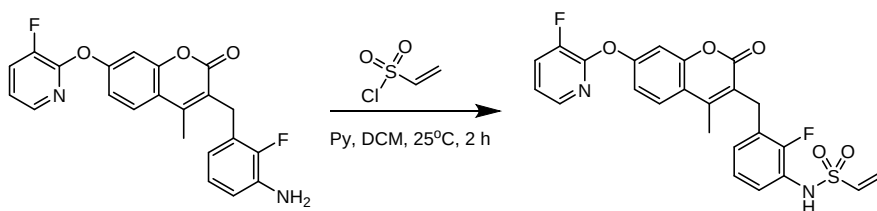
El compuesto del título se sintetizó usando isopropilsulfonamida en las mismas condiciones que en el producto intermedio 1, usado sin purificación.

Ejemplo 1: 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



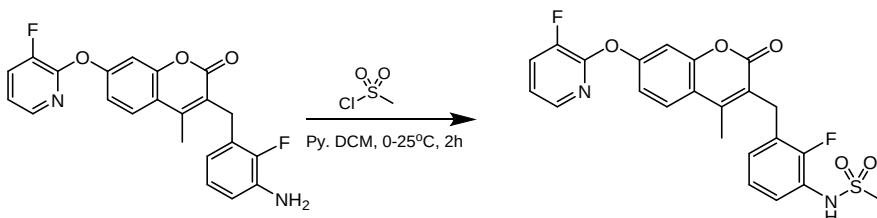
A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (intermedio A, 0.065 g, 164.82 μmol) en DMF (1 mL) se le agregó piridina (28.68 mg, 362.60 μmol , 29.27 μL) y la mezcla se enfrió a 0 °C en N_2 . Se agregó una solución de cloruro de N-metilsulfamoilo (76.88 mg, 593.35 μmol) en acetonitrilo (1 mL) por goteo mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 10 h. La mezcla se agregó a agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (1°: columna: Boston Prime C18 150 x 30mm x 5 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 7 min; 2°: columna: Xtimate C18 150 x 40mm x 5 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 40 %-70 %, 20 min) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (22 mg, 45.1 μmol , 27.4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.64 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -132.442, -138.879. LCMS R_t = 1.741 min, en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calculado para: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1, encontrado 488.0.

Ejemplo 2: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]etenosulfonamida



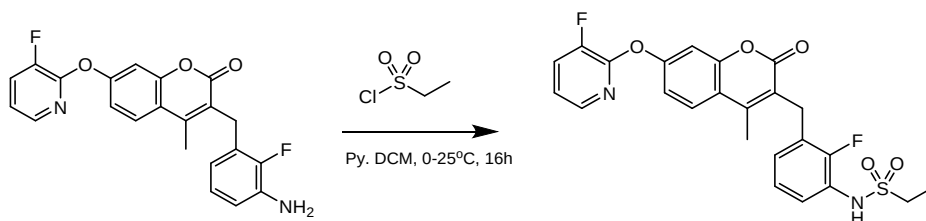
A una solución de 3-[(3-amino-2-fluorofenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (intermedio A, 100 mg, 253.57 μmol) en DCM (2 mL) se le agregaron Py (60.17 mg, 760.71 μmol , 61.40 μl) y cloruro de etenosulfonilo (64.18 mg, 507.14 μmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El crudo se purificó por perp-TLC sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]etenosulfonamida (20 mg, 41.3 μmol , 16.3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -130.734, -138.896 ppm. LCMS R_t = 1.405 min 3 min cromatografía, 10-80CD, ESI calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.1 encontrado 485.0.

Ejemplo 3: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida



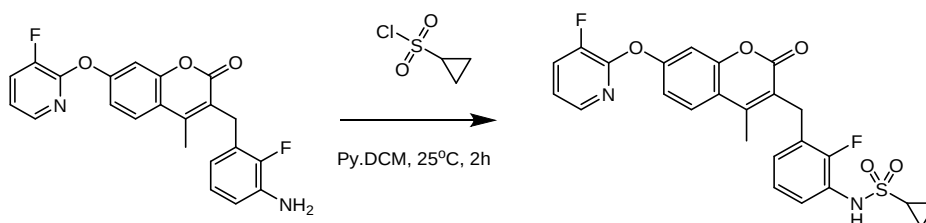
Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de metanosulfonilo e intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 15 x 30 mm x 5 μm ; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 48 %-78 %, 7 min) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida (22 mg, 46.6 μmol , 36.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.98-7.92 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.21-6.94 (m, 5H), 6.55 (br s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -133.658, -136.415 ppm. LCMS R_t = 0.896 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.1, encontrado 473.1.

Ejemplo 4: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]etanosulfonamida



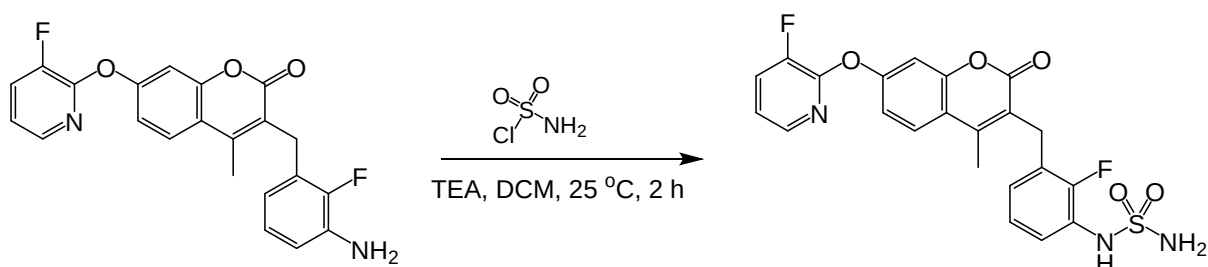
Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de etanosulfonilo e intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; B%: 48 %-78 %, 7 min) (45 mg, 92.5 μ mol, 36.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 5H), 6.48 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -134.036, -136.424 ppm. LCMS Rt = 0.92 min, en cromatografía de 1.50 min, 5-95AB, ESI calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487.1, encontrado 487.1.

Ejemplo 5: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]ciclopropano sulfonamida



Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de ciclopropanosulfonilo e intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0-10 %) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]ciclopropano sulfonamida (26.5 mg, 53.2 μ mol, 41.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 9.94 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.97-0.94 (m, 4H). ^{19}F NMR (376.5MHz, CD_3CN) δ = -130.552, -138.887 ppm. LCMS Rt = 0.918 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.1, encontrado 499.2.

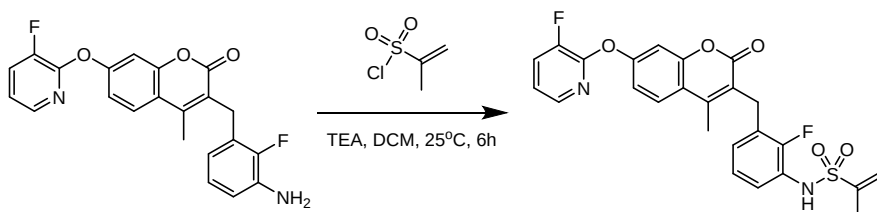
Ejemplo 6: 3-fluoro-2-[3-[[2-fluoro-3-(sulfamoilamino)fenil]metil]-4-metil-2-oxo-cromen-7-il]oxipiridina



A una solución de 3-[[3-amino-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona

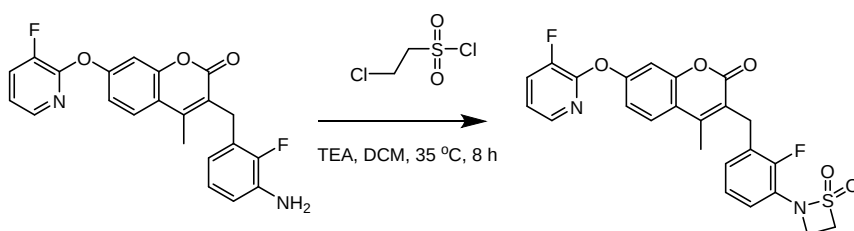
(producto intermedio A, 50 mg, 126.78 μmol) en DCM (1 mL) se le agregó TEA (25.66 mg, 253.57 μmol , 35.29 μL) y cloruro de sulfamoilo (17.58 mg, 152.14 μmol , 5.72 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0–10 %) para proporcionar la 3-fluoro-2-[3-[[2-fluoro-3-(sulfamoilamino)fenil]metil]-4-metil-2-oxo-cromen-7-il]oxi-piridina (50 mg, 105.61 μmol , 83.30 % de rendimiento). El producto bruto (40 mg, 84.49 μmol) se trituró con MeOH (1 mL) para proporcionar 3-fluoro-2-[3-[[2-fluoro-3-(sulfamoilamino)fenil]metil]-4-metil-2-oxo-cromen-7-il]oxi-piridina (5.7 mg, 12.0 μmol , 14.3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.14 (s, 1H), 8.00–7.99 (m, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 3H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ = -129.464, -137.503. LCMS R_t = 1.092 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.1, encontrado 473.8.

Ejemplo 7:



El compuesto del título se sintetizó usando cloruro de prop-1-eno-2-sulfonilo e intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 6. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23–7.12 (m, 3H), 7.08–6.95 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -131.227, -138.879. LCMS R_t = 1.626 min, cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.1 encontrado 499.1.

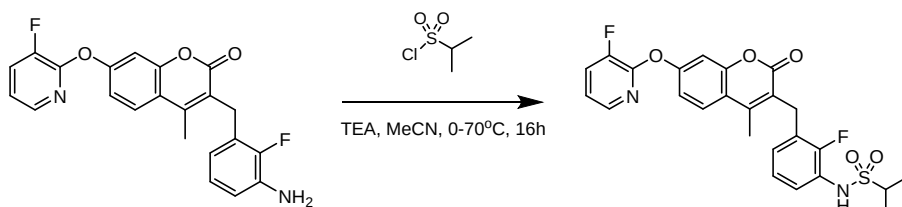
Ejemplo 8: 3-(3-(1,1-dioxido-1,2-tiazetidín-2-il)-2-fluorobencil)-7-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)-4-metil-2H-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando cloruro de 2-cloroetanosulfonilo y el compuesto intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 6, compuesto. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 30 %) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 50 %-80 %, 9 min) para proporcionar 3-[[3-(1,1-dioxotiazetidín-2-il)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (19.7 mg, 40.7 μmol , 10.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400

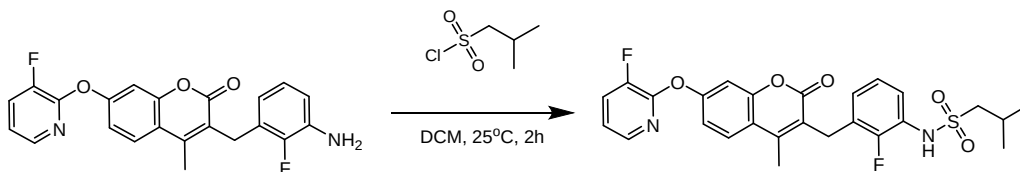
MHz, CD₃CN) δ = 7.95 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -129.395 ppm, -138.894 ppm. LCMS R_t = 2.067 min 3.0 min cromatografía, 10-80CD, ESI calculada para C₂₄H₁₉F₂N₂O₅S [M+H]⁺ 485.1, encontrado 485.1.

Ejemplo 9: N-(2-fluoro-3-((7-((3-fluoropiridin-2-il)oxi)-4-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)metil)fenil)propano-2-sulfonamida



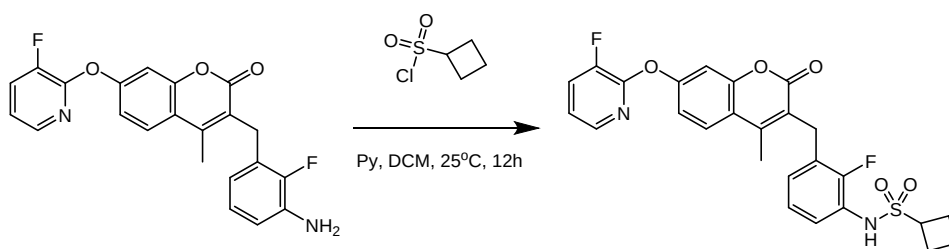
El compuesto del título se sintetizó usando cloruro de isopropilsulfonilo e intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 2, compuesto. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ = 7.93 (dd, J = 3.2, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -131.087, -138.880 ppm. LCMS R_t = 0.940 min en cromatografía de 1.50 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₅H₂₃F₂N₂O₅S [M+H]⁺ 501.1, encontrado 501.1.

Ejemplo 10: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-2-metil-propano-1-sulfonamida



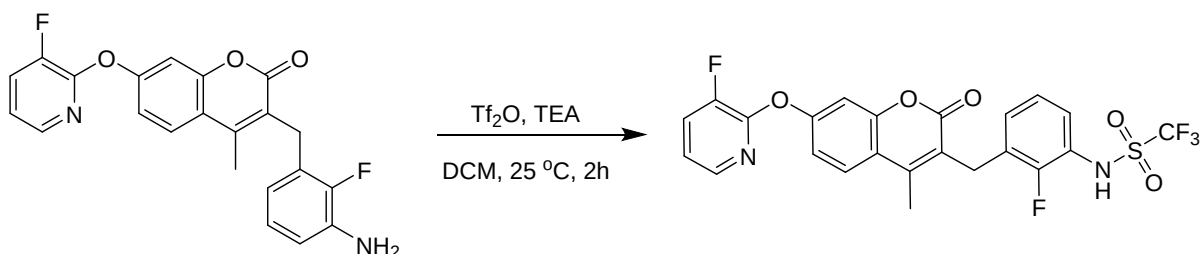
Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo e intermedio A, en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μ m; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 46 %-76 %, 7 min) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-2-metil-propano-1-sulfonamida (8.3 mg, 16.1 μ mol, 12.8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ = 7.94 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -131.035, -138.887 ppm. LCMS R_t = 0.981 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculado para: C₂₆H₂₅F₂N₂O₅S [M+H]⁺ 515.2, encontrado 515.1.

Ejemplo 11: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]ciclobutanossulfonamida



Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de ciclobutenosulfonilo e intermedio A, en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-30 %) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]ciclobutananosulfonamida (100 mg, 195.1 μ mol, 76.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.53 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -127.569, -137.504 ppm. LCMS R_t = 1.858 min 3 min cromatografía, 10-80CD, ESI calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513.1 encontrado 513.1.

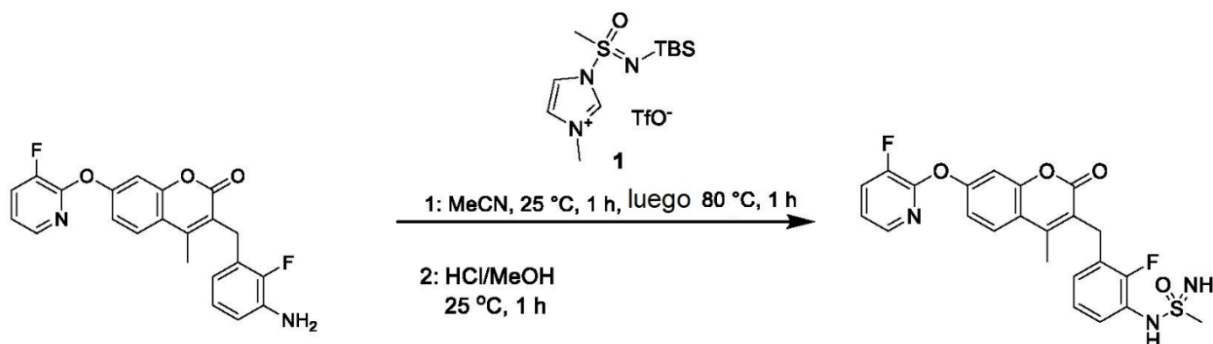
Ejemplo 12: 1,1,1-trifluoro-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida



A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (intermedio A, 150 mg, 380.35 μ mol) en DCM (2 mL) se le agregó TEA (115.46 mg, 1.14 mmol, 158.82 μ L) y Tf_2O (160.97 mg, 570.53 μ mol, 94.13 μ L). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se retiró del solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μ m; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 25 %-55 %, 7 min) para proporcionar 1,1,1-trifluoro-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida (7 mg, 13.3 μ mol, 3.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.13-7.02 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5MHz, CD_3CN) δ = -77.581 ppm, -128.539 ppm, -138.896 ppm. LCMS R_t = 0.982 min 1.5 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527.1, encontrado 527.1.

Ejemplo 13: [Se omite intencionadamente el ejemplo 13]

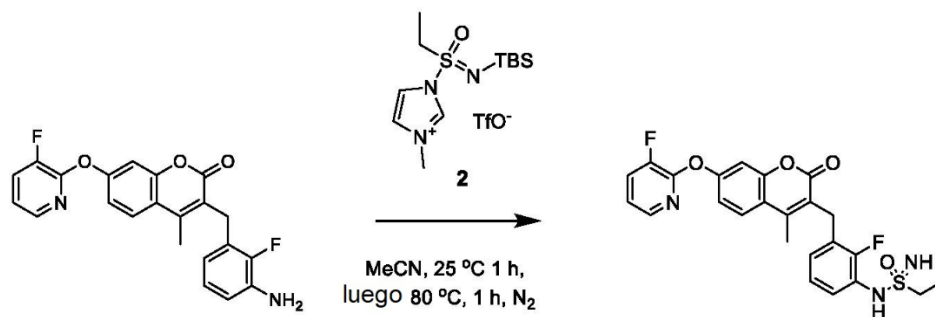
Ejemplo 14: 3-[[3-[[N-[terc-butil(dimetil)silil]-S-metil-sulfonimidoil]amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



Etapla 1: A una solución de terc-butil-dimetil-[[metil-(3-metilimidazol-3-io-1-il)-oxo-λ6-sulfaniliden]amino]silano (producto intermedio 1, 644.39 mg, 1.52 mmol, TfO) en MeCN (4 mL) se le agregó una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (producto intermedio A, 100 mg, 253.57 μmol) en MeCN (6 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. 3-[[3-[[N-[terc-butil(dimetil)silil]-S-metil-sulfonimidoil]amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (148.5 mg, 253.6 μmol, 100 % de rendimiento) como un líquido amarillo, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. LCMS R_t = 5.943 min en 7. 0 min cromatografía, 10-80 CD, ESI calculada para $C_{29}H_{34}F_2N_3O_4SSi$ $[M+H]^+$ 586.2, encontrado 586.2.

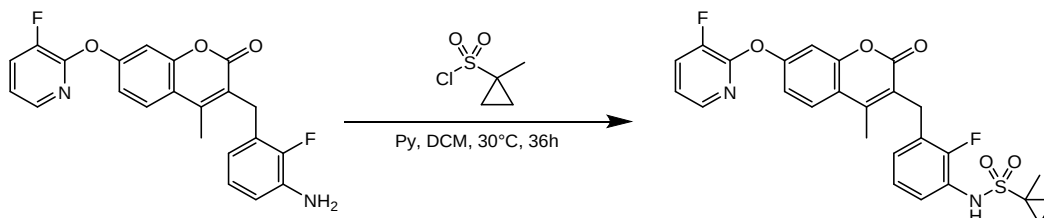
Etapla 2: Se agitó una solución de 3-[[3-[[N-[terc-butil(dimetil)silil]-S-metil-sulfonimidoil]amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (148.52 mg, 253.56 μmol) en HCl/MeOH (0.5 mL) a 25 °C durante 1 h. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C 18 150*30 mm*5 μm; fase móvil: [agua ($NH_3H_2O+NH_4HCO_3$)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 7 min) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-[(metilsulfonimidoil)amino]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (46.6 mg, 98.8 μmol, 38.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.00-7.98 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 3H), 6.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $DMSO-d_6$) δ = -130.269, -137.496 ppm. LCMS R_t = 0.772 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{23}H_{20}F_2N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 472.1, encontrado 472.0.

Ejemplo 15: 3-[[3-[(etilsulfonimidoil)amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando los intermedios A y 2 en las mismas condiciones que en el ejemplo 14. El producto bruto se purificó mediante Pre-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5µm; fase móvil: [agua (NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 48 %-78 %, 7 min) para proporcionar 3-[[3-[(etilsulfonimidoil)amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (21.8 mg, 44.9 µmol, 21.3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.99-7.87 (m, 3H), 7.31-7.17 (m, 4H), 6.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -130.397, -137.508 ppm. LCMS R_t = 0.851 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₄H₂₂F₂N₃O₄S [M+H]⁺ 486.1, encontrado 486.0.

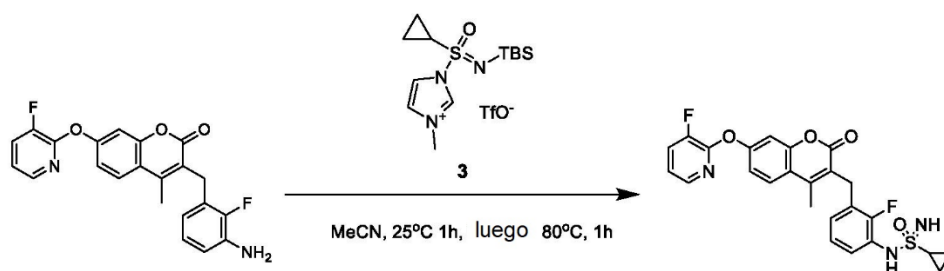
Ejemplo 16: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-1-metil-ciclopropanosulfonamida



Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de 1-metilciclopropanosulfonilo e intermedio A, en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0-38 %) y después se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Boston Green ODS 150 x 30mm x 5µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B%: 60 %-90 %, 7 min) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-1-metil-ciclopropanosulfonamida (22.5 mg, 43.9 µmol, 17.3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (br s, 1H), 8.03-7.86 (m, 3H), 7.35-7.19 (m, 4H), 7.06-6.95 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -127.169 ppm, -137.503 ppm. LCMS R_t = 1.716 min en cromatografía de 3 min, 10-80AB, ESI calculado para C₂₆H₂₂F₂N₂O₅SNa [M+Na]⁺ 535.1, encontrado 534.6.

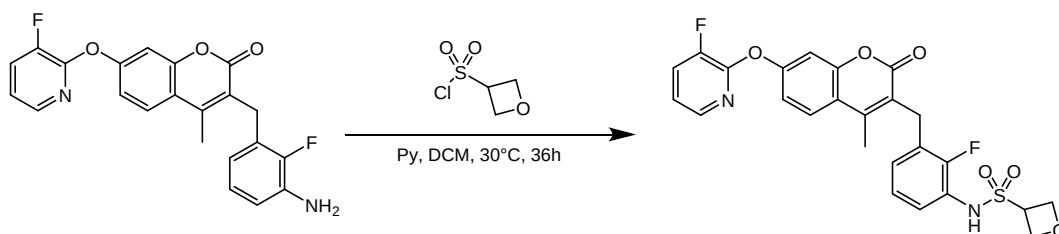
Ejemplo 17: [Se omite intencionadamente el ejemplo 17]

Ejemplo 18: 3-[[3-[(ciclopropilsulfonimidoil)amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



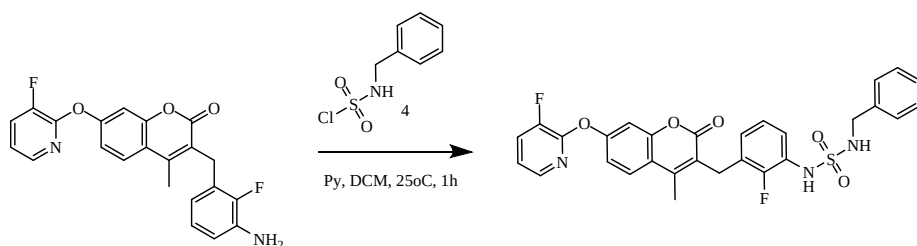
El compuesto del título se sintetizó usando los intermedios A y 3 en las mismas condiciones que en el ejemplo 14. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo) y se purificó adicionalmente mediante Pre-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30mm x 5µm; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40 %-70 %, 9 min) para proporcionar 3-[[3-[(ciclopropilsulfonimidoil)amino]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (46.7 mg, 93.8 µmol, 27.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.99-7.87 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 4H), 6.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.08-0.95 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -130.338, -137.504.

Ejemplo 19: N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]oxetano-3-sulfonamida



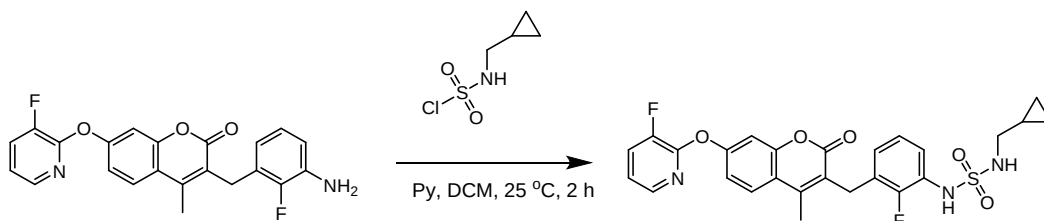
Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de oxetano-3-sulfonilo e intermedio A, en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc:PE = 1:0) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]oxetano-3-sulfonamida (23.4 mg, 45.5 mmol, 35.8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.21-6.99 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.93(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -132.957 ppm, -136.406 ppm. LCMS *R*_t = 1.628 min en cromatografía de 3 min, 10-80AB, ESI calculado para C₂₅H₂₁F₂N₂O₆S [M+H]⁺ 515.1, encontrado 514.9.

Ejemplo 20: 3-[[3-(bencilsulfamoilamino)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando el intermedio A y cloruro de bencil sulfonilo (4) en las mismas condiciones que en el ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5µm; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 55 %-85 %,7min) para proporcionar 3-[[3-(bencilsulfamoilamino)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (10.3 mg, 18.28 µmol, 14.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ = 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 8H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.44 (s,3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -132.311, -138.846. LCMS R_t = 0.965 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₉H₂₄F₂N₃O₅S [M+H]⁺ 546.1, encontrado 546.2.

Ejemplo 21: 3-[[3-(ciclopropilmetilsulfamoilamino)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



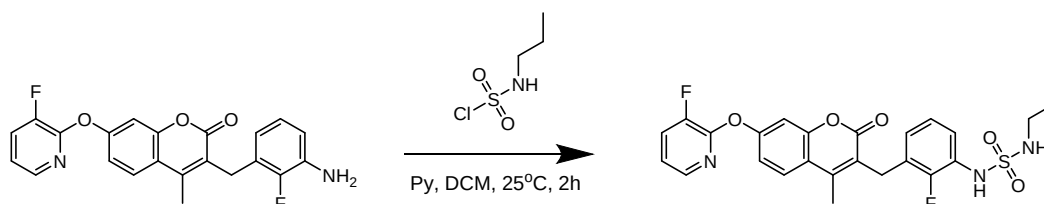
Etapas 1: A una solución de ciclopropilmetanamina (915.53 mg, 12.87 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó ácido sulfuroclorídico (500 mg, 4.29 mmol, 285.71 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar ácido ciclopropilmetilsulfámico (600 mg, 3.9 mmol, 92.5 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: A una solución de ácido ciclopropilmetilsulfámico (600 mg, 3.97 mmol) en tolueno (5 mL) se le agregó PCl₅ (826.43 mg, 3.97 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. Se obtuvo cloruro de N-(ciclopropilmetil)sulfamoilo (580 mg, 3.4 mmol, 86.2 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3: A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (Intermedio A, 50 mg, 126.78 µmol) en DCM (1 mL) se le agregó cloruro de N-(ciclopropilmetil)sulfamoilo (43.01 mg, 253.57 µmol) y Py (30.09 mg, 380.35 µmol, 30.70 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-

50 %) para proporcionar 3-[[3-(ciclopropilmetilsulfamoilamino)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (25.4 mg, 48.2 mmol, 37.9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.95-7.92 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.69-5.64 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 0.86-0.81 (m, 1H), 0.39-0.32 (m, 2H), 0.09-0.03 (m, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -132.56, -138.89. LCMS R_t = 0.948 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{F}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528.1, encontrado 528.2.

Ejemplo 22: 3-[[2-fluoro-3-(propilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona

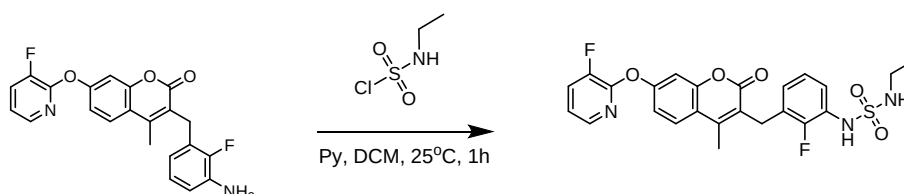


Etapas 1: El intermedio se sintetizó usando n-propilamina en las mismas condiciones que en el ejemplo 21 etapa 1.

Etapas 2: A una solución de ácido propilsulfámico (597.19 mg, 4.29 mmol) en tolueno (5 mL) se le agregó PCl_5 (893.55 mg, 4.29 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se utilizó cloruro de N-propilsulfamoilo (676.3 mg, 4.3 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapas 3: Se sintetizó el compuesto del título usando cloruro de N-propilsulfamoilo e intermedio A, en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-35.8 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(propilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (15 mg, 29.1 mmol), 22.9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.48-1.36 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -132.655, -138.886 ppm. LCMS R_t = 2.025 min en cromatografía de 3.0 min, 10-80CD, ESI calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.1, encontrado 516.1.

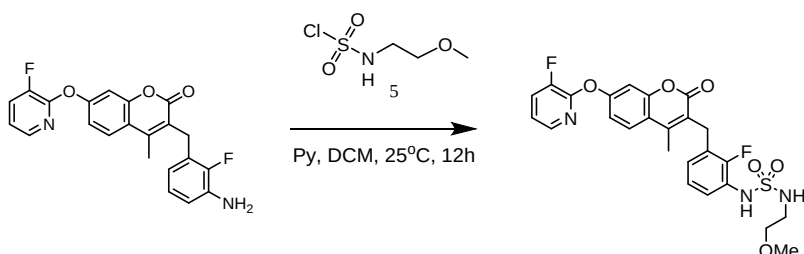
Ejemplo 23: 3-[[3-(etilsulfamoilamino)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando el intermedio A y cloruro de etil sulfonilo (2) en las

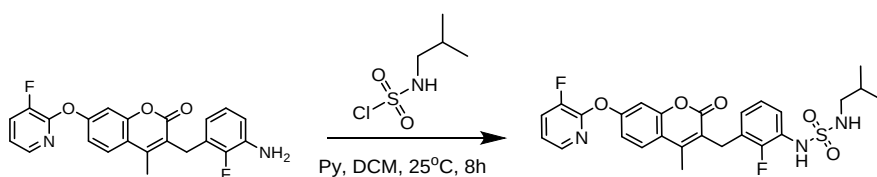
mismas condiciones que en el ejemplo 1. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 55 %-85 %,7 min) para proporcionar 3-[[3-(etilsulfamoilamino)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (16.9 mg, 33.7 mmol, 26.6 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ = 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 5.55-5.51 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.05-1.01 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376.5MHz, CD₃CN) δ = -132.665, 132.883 ppm

Ejemplo 24: 3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando el intermedio A y cloruro de etil sulfonil N-(2-metoxietil)sulfamoilo (5) en las mismas condiciones que en el ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-35 %) y HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30mm x 5um; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 7 min) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (6.4 mg, 12.04 μmol, 4.8 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ = 7.97-7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.49-7.31 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -132.792 ppm, -138.902 ppm. LCMS R_t = 1.638 min en cromatografía de 3 min, 10-80AB, ESI calculado para C₂₅H₂₄F₂N₃O₆S [M+H]⁺ 532.1, encontrado 532.0.

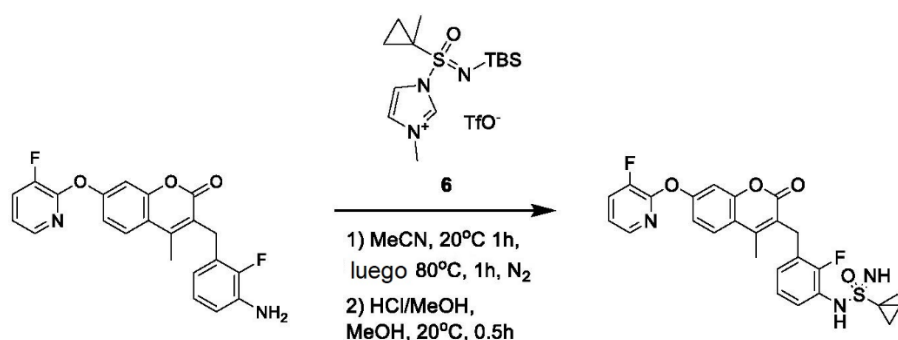
Ejemplo 25: 3-[[2-fluoro-3-(isobutilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando el intermedio A y cloruro de etil sulfonil N-(2-metoxietil)sulfamoilo (3) en las mismas condiciones que en el ejemplo 1. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-

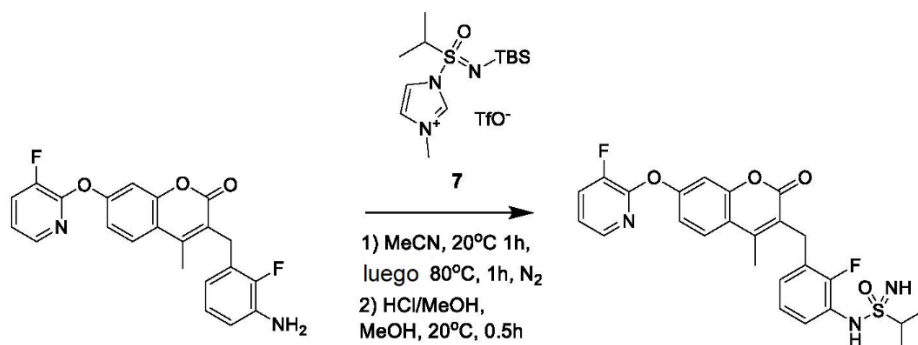
35.8 %) y (columna: Xtimate C18 150*40mm*5um; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v)-ACN]; B%: 47 %-77 %, 20 min) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(isobutilsulfamidoil)amino]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (16 mg, 30.2 μ mol, 9.9 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.65-5.50 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -132.578 ppm, -138.896 ppm. LCMS R_t = 2.1 min 3 min cromatografía, 10-80CD, ESI calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.2 encontrado 530.2.

Ejemplo 26: 3-[[2-fluoro-3-[[[(1-metilciclopropil)sulfonimidoil]amino]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



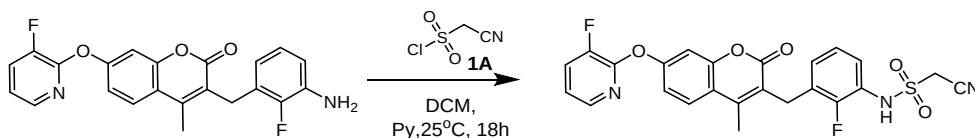
El compuesto del título se sintetizó usando los intermedios A y 6 en las mismas condiciones que en el ejemplo 14, compuesto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5um; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 45 %-75 %, 7 min) y TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-[[[(1-metilciclopropil)sulfonimidoil]amino]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (11.8 mg, 23.1 μ mol, 15.2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.84 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.27-4.92 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -131.348, -138.909. LCMS R_t = 1.824 min, en cromatografía de 3.0 min, 10-80CD, ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.1, encontrado 512.1

Ejemplo 27: 3-[[2-fluoro-3-[(isopropilsulfonimidoil)amino]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



El compuesto del título se sintetizó usando los intermedios A y 7 en las mismas condiciones que en el ejemplo 14. El producto bruto se purificó mediante Pre-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 52 %-82 %, 7 min) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-[(isopropilsulfonimidoil)amino]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (35.1 mg, 70.3 µmol, 35.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ = 7.94 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.06-4.84 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), (d, J = 6.8 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -131.325, δ = -138.894. LCMS R_t = 0.824 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculado para C₂₅H₂₄F₂N₃O₄S [M+H]⁺ 500.1, encontrado 500.0.

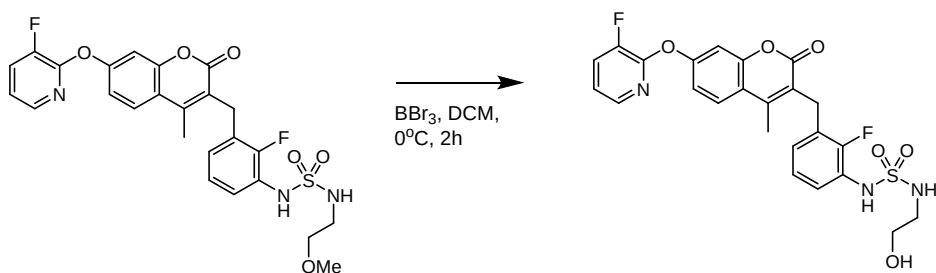
Ejemplo 28: 1-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se sintetizó usando el intermedio A y cloruro de cianometanosulfonilo (3) en las mismas condiciones que en el ejemplo 1. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con (EtOAc en éter de petróleo al 30 %) para proporcionar 1-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida (450 mg, 904.58 µmol, 71.35 % de rendimiento, se suministraron 24.4 mg) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ = 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.02 (m, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -128.377; -138.902 ppm. LCMS R_t = 0.917 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₄H₁₈F₂N₃O₅S [M+H]⁺ 498.1, encontrado 498.1.

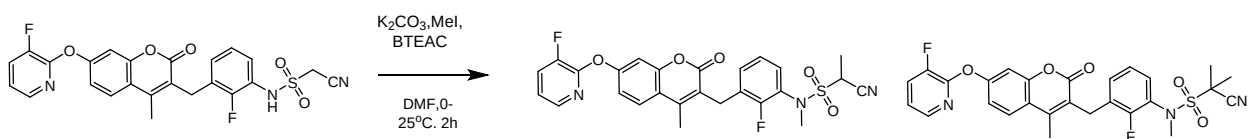
Ejemplo 29: [Se omite intencionadamente el ejemplo 29]

Ejemplo 30: 3-[[2-fluoro-3-(2-hidroxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



A una solución de 3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (50 mg, 94.07 μmol) del Ejemplo 24 en DCM (1 mL) se le agregó BBr_3 (75.41 mg, 301.02 μmol , 29.00 μL) por goteo a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se agregó a agua (20 mL). Se agregó NaHCO_3 sat. para ajustar a pH = 8 y se extrajo con DCM (20 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-60 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(2-hidroxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (10.9 mg, 21.1 μmol , 22.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.96-7.92 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -132.569 ppm, -138.906 ppm. LCMS R_t = 1.6 min, en cromatografía de 3 min, 10-80AB, ESI calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.1, encontrado 518.0.

Ejemplo 31: 1-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-etanosulfonamida; y Ejemplo 33: 2-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-propano-2-sulfonamida



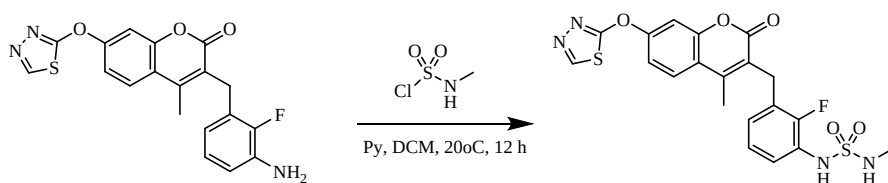
A una solución de 1-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonamida (450 mg, 904.58 μmol) en DMF (4 mL) se le agregaron K_2CO_3 (375.1 mg, 2.7 mmol), BTEAC (103.0 mg, 452.3 μmol) y MeI (282.5 mg, 1.9 mmol, 123.9 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con (EtOAc en éter de petróleo al 45 %) y SFC(1°: columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm*30 mm, 5 μm); fase móvil: [0.1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH]; B%: 35 %-35 %,min; 2°: columna: DAICEL CHIRALPAK AY-H(250mm*30mm,5 μm); fase móvil: [0.1 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA];B%: 40 %-40 %,min) para proporcionar 2-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-

cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-propano-2-sulfonamida (10 mg, 18.53 μ mol, 2.05 % de rendimiento) y 1-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-etanosulfonamida (14.3 mg, 27.21 μ mol, 2.93 % de rendimiento) como sólidos blancos.

2-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-propano-2-sulfonamida: ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.02 (m, 5H), 4.04 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.76 (s, 6H). ^{19}F NMR (376.5MHz, CD_3CN) δ = -123.118;-138.894 ppm. LCMS R_t = 0.982 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540.1, encontrado 540.2.

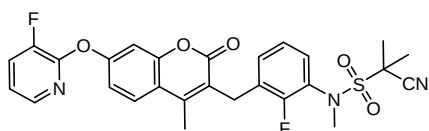
1-ciano-N-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-etanosulfonamida: ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.02 (m, 5H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376.5MHz, CD_3CN) δ = -124.253;-138.896 ppm. LCMS R_t = 0.953 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526.1, encontrado 526.2.

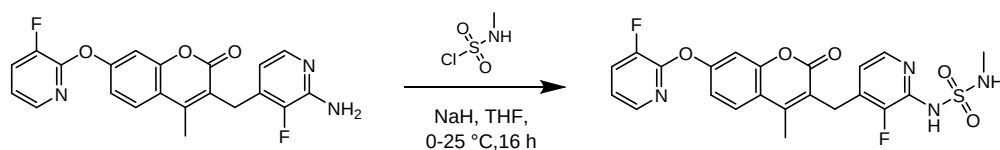
Ejemplo 32: 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona



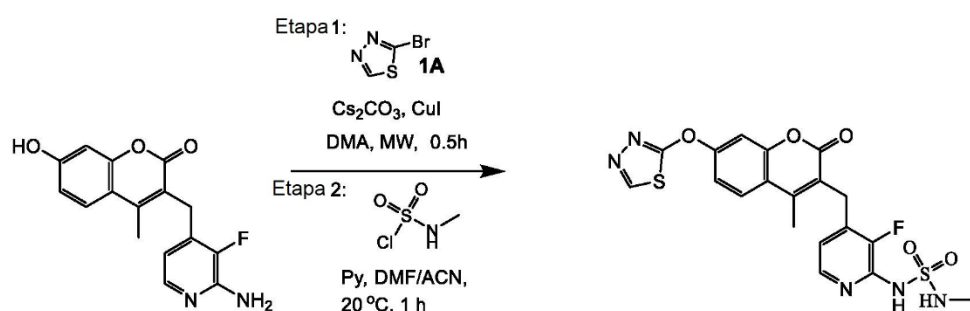
A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (30 mg, 78.3 μ mol) en DCM (0.4 mL) se le agregó piridina (30.9 mg, 391.2 μ mol, 31.6 μ L) y luego una solución de cloruro de N-metilsulfamoilo (10.1 mg, 78.3 μ mol) en DCM (0.1 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Luego se agregó cloruro de N-metilsulfamoilo (5.1 mg, 39.1 μ mol) en DCM (0.1 mL), la mezcla se agitó a 20°C durante 12h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-100 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (21.7 mg, 45.5 μ mol, 58.2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.37 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.11 (m, 2H), 7.09-6.84 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -129.009 ppm. LCMS R_t = 0.830 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.1, encontrado 477.1.

Ejemplo 33: Ver experimental para el ejemplo 31.



Ejemplo 34: [Se omite intencionadamente el ejemplo 34]**Ejemplo 35: 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona**

A una solución de 3-[[2-amino-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (100 mg, 252.9 μmol) en THF (2 mL) se le agregó NaH (50.6 mg, 1.3 mmol, 60 % de pureza en aceite) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, se añadió cloruro de N-metilsulfamoilo (36.1 mg, 278.2 μmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en diclorometano = 0-40 %) y HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25mm x 5 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35 % -65 %, 7 min) para proporcionar 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (6 mg, 12.3 μmol , 4.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ = 8.29 (br s, 1H), 7.98-7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1 H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -136.38, -141.72 ppm. LCMS R_t = 0.865 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{F}_2\text{O}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 489.1, encontrado 489.1.

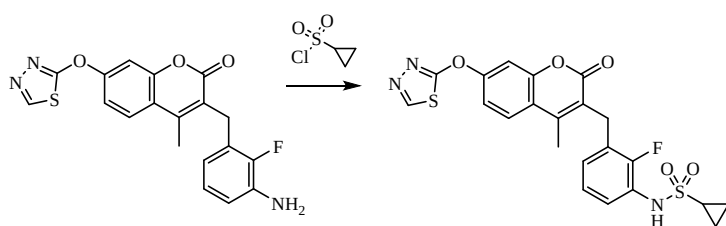
Ejemplo 36: 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona

Etapas 1: A una solución de 3-[[2-amino-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (200 mg, 666.0 μmol) en DMA (1 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (434.0 mg, 1.3 mmol) y CuI (25.4 mg, 133.2 μmol) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (439.6 mg, 2.7 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C en microondas durante 0.5 h. La mezcla se inactivó con agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL x 3), salmuera (5 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) para proporcionar la 3-[[2-amino-3-

fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (30 mg, 78.05 μmol , 11.72 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS R_t 0.71 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95 CD, ESI calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.1, encontrado 385.1.

Etapla 2: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (25 mg, 65.04 μmol) en DMF (0.5 mL) se le agregaron Py (15.43 mg, 195.12 μmol , 15.75 μL) y cloruro de N-metilsulfamoilo (8.43 mg, 65.04 μmol) en ACN (0.5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se trituraron con MeOH (10 mL) para dar 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (21.2 mg, 44.4 μmol , 68.3 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 8.92 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.85 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.82 (brs 1H), 4.05 (s, 2H), 2.57 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -141.789 ppm. LCMS R_t = 2.63 min, en cromatografía de 7 min, 10-80 AB, ESI calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1, encontrado 477.9.

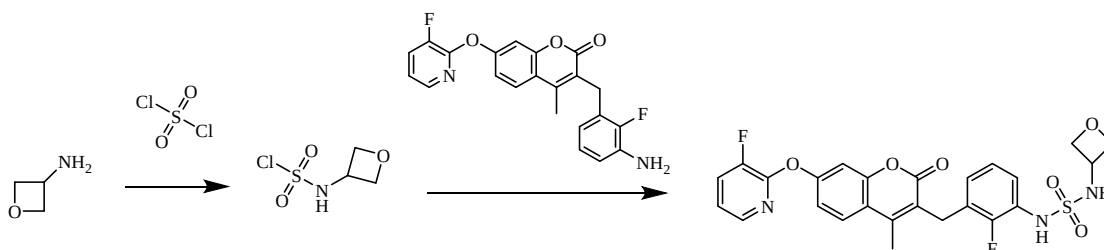
Ejemplo 37: 3-[(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (intermedio D, 50 mg, 130.4 μmol) en DCM (2 mL) se le agregaron piridina (30.9 mg, 391.2 μmol , 31.6 μL) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (22.0 mg, 156.5 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 h. La mezcla se vertió en agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-50 %) y mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 33 %-63 %, 9 min) para proporcionar N-[2-fluoro-3-[[4-metil-2-oxo-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-3-il]metil]fenil]ciclopropanosulfonamida (12.9 mg, 26.46 μmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.57 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07-6.93 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.96-0.83 (m, 4H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -127.266 ppm; LCMS R_t = 1.494 min cromatografía de 3 min, 10-80AB, ESI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1 encontrado 487.9.

Ejemplo 38: 3-[[2-fluoro-3-(oxetan-3-ilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-

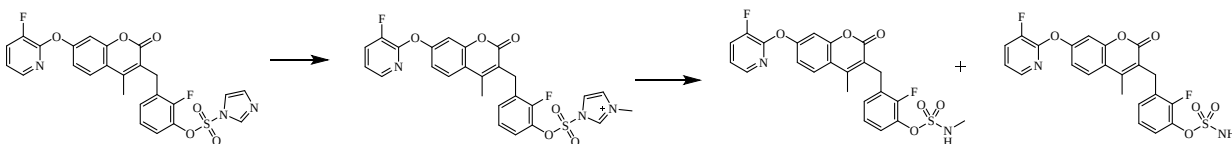
metil-cromen-2-ona



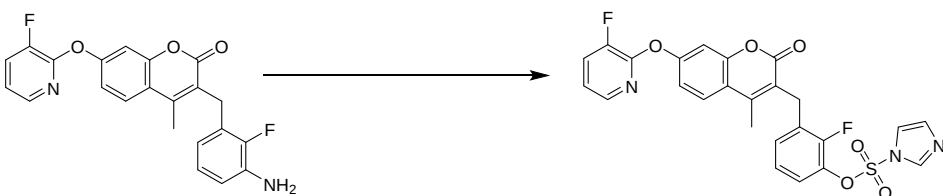
Etap 1: A una solución de cloruro de sulfurilo (923.3 mg, 6.8 mmol, 683.9 μ L) en DCM (20 mL) se le agregó DMAP (835.0 mg, 6.8 mmol) y oxetan-3-amina (500 mg, 6.8 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de cloruro de N-(oxetan-3-il)sulfamoilo (1 g, 5.8 mmol) utilizó la siguiente etapa sin tratamiento y purificación.

Etap 2: A una solución de 3-[(3-amino-2-fluorofenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (intermedio B, 100 mg, 253.6 μ mol) en DCM (1 mL) se le agregó piridina (60.17 mg, 760.7 μ mol, 61.4 μ L) y cloruro de N-(oxetan-3-il)sulfamoilo (43.5 mg, 253.6 μ mol). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) y TLC preparativa para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(oxetan-3-ilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (24.3 mg, 45.89 μ mol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 1H), 132.289, -138.88 ppm; LCMS R_t = 1.495 min, en cromatografía de 3 min, 10-80CD, ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.1, encontrado 530.0.

Ejemplo 39: [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]sulfamato



Etap 1A: 3-[(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



A una solución de 3-[(3-amino-2-fluorofenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2 g, 5.1 mmol) en H_2SO_4 (16 mL, 1 M en H_2O) se le agregó una solución de NaNO_2 (384.9 mg, 5.6 mmol) en H_2O (4 mL) a 0°C durante 0.5 h. Se agregó una solución de cobre;dinitrato;trihidrato (1.8 g, 7.6 mmol) en H_2O (64 mL) seguido de Cu_2O (834.5 mg, 5.8 mmol, 596 μ L) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 4 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc

(20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.0 g, 5.06 mmol) como un sólido marrón negro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $R_t = 0.910$ min 1.5 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.1 encontrado 396.1.

Etapa 2A: imidazol-1-sulfonato de [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]

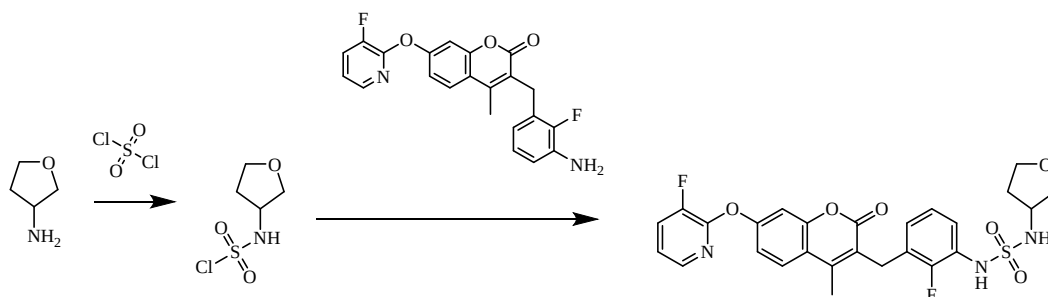
A una solución de 3-[(2-fluoro-3-hidroxi-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.0 g, 5.1 mmol) en THF (20 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (824.1 mg, 2.5 mmol) y 1-imidazol-1-ilsulfonilimidazol (1.5 g, 7.6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 50 %) para proporcionar [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]imidazol-1-sulfonato (1.4 g, 2.7 mmol) como un sólido amarillo. LCMS $R_t = 4.691$ min 7 min cromatografía, 10-80AB, ESI calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.1 encontrado 487.9.

Etapa 1B A una solución de [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]imidazol-1-sulfonato (100 mg, 190.3 μmol) en DCM (2 mL) se le agregó trifluorometanosulfonato de metilo (37.48 mg, 228.4 μmol , 25 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se utilizó [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]3-metilimidazol-3-io-1-sulfonato (102.86 mg, 190.30 μmol , TfO) como un sólido amarillo claro para la siguiente etapa sin purificación. LCMS $R_t = 0.779$ min 1.5 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}^+$ $[\text{M}]^+$ 540.1 encontrado 539.9.

Etapa 2B: A una solución de [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]3-metilimidazol-3-io-1-sulfonato (102.9 mg, 149.2 μmol , TfO) en MeCN (2 mL) se le agregó metanamina (2 M en THF, 730.3 mg, 23.5 mmol, 11.8 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 50 %) y HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 43 %-73 %, 25 min) para proporcionar [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil] N-metilsulfamato (1.5 mg, 3.07 μmol ,) y [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil] sulfamato (5 mg, 10.5 μmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) $\delta = 7.94$ (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 5H), 5.68 (br s, 1H), 4.06 (s, 2H),

2.83 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -134.683 ppm, -138.876 ppm. LCMS R_t = 0.861 min 1.5 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.1 encontrado 489.0; ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.07 (m, 5H), 4.07 (s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, CD_3CN) δ = -134.683 ppm, -138.896 ppm; LCMS R_t = 0.820 min 1.5 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.1 encontrado 474.9.

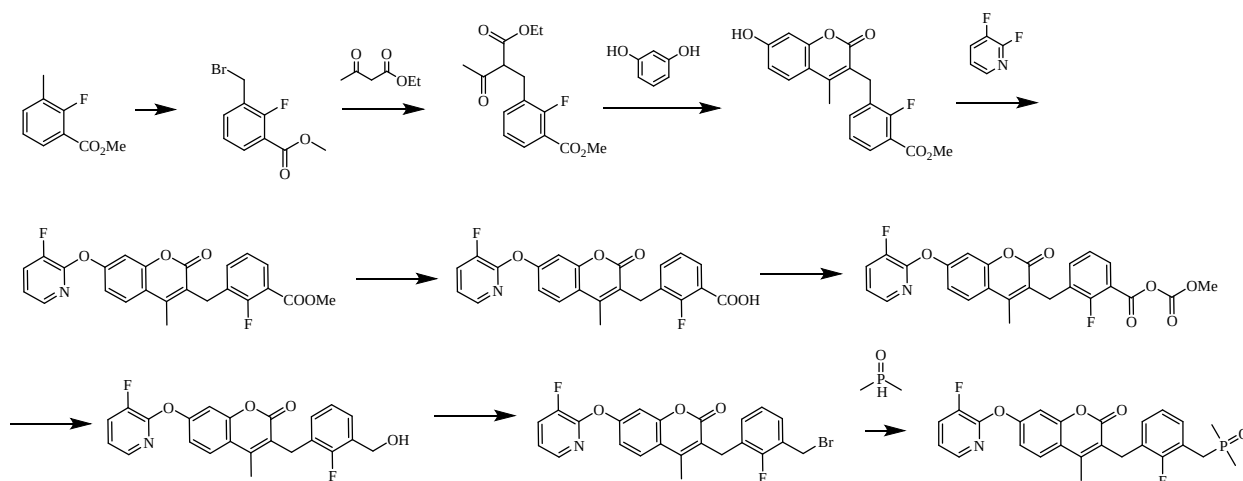
Ejemplo 40: 3-[[2-fluoro-3-(oxetan-3-il sulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



Etapas 1: A una solución de tetrahidrofuran-3-amina (360 mg, 4.13 mmol) en DCM (15 mL) se le agregaron DMAP (504.8 mg, 4.1 mmol) y cloruro de sulfurilo (557.7 mg, 4.1 mmol, 413.1 μL) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. El cloruro de N-tetrahidrofuran-3-ilsulfamoilo (500 mg, 2.69 mmol) como líquido blanco en la mezcla de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin procesamiento ni purificación.

Etapas 2: A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (100 mg, 253.6 μmol) en DCM (1 mL) se le agregó Py (100.3 mg, 1.3 mmol, 102.3 μL) y cloruro de N-tetrahidrofuran-3-ilsulfamoilo (47.1 mg, 253.6 μmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) y HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 43 %-73 %, 7 min) para proporcionar 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-[[2-fluoro-3-(tetrahidrofuran-3-ilsulfamoilamino)fenil]metil]-4-metil-cromen-2-ona (38 mg, 69.91 μmol , 27.57 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ = 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H); ^{19}F NMR (376.5MHz, CD_3CN) δ = -132.256, -138.894 ppm; LCMS R_t = 2.2 min, en cromatografía de 3 min, 10-80AB, ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 544.1, encontrado 544.0.

Ejemplo 41: 3-[[3-(dimetilfosforilmetil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



Etapla 1: A una mezcla de 2-fluoro-3-metil-benzoato de metilo (9.5 g, 56.5 mmol) en MeCN (200 mL) se le agregó NBS (12.1 g, 67.79 mmol) y AIBN (1.9 g, 11.3 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró. Se agregó agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. A la solución del crudo en MeCN (100 mL) se le agregaron DIPEA (12.69 g, 98.17 mmol, 17.10 mL) y 1-etoxifosfonoiloxietano (8.13 g, 58.90 mmol, 7.60 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron. La reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 20 %) para dar 3-(bromometil)-2-fluoro-benzoato de metilo (12 g, 48.57 mmol) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.94-7.85 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

Etapla 2: A una mezcla de 3-oxobutanoato de etilo (3.4 g, 26.3 mmol, 3.3 mL) en THF (50 mL) se le agregó NaH (1.1 g, 26.3 mmol, 60 % de pureza) en porciones a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 0.5 horas en N₂. La mezcla se agregó a una solución de 3-(bromometil)-2-fluoro-benzoato de metilo (5 g, 20.2 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se agregó agua (100 mL) y la acuosa se extrajo con EtOAc (200 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 20 %) para proporcionar 3-(2-etoxicarbonil-3-oxo-butil)-2-fluoro-benzoato de metilo (5.6 g, 18.90 mmol) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.80 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.32-3.08 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Etapla 3: A una mezcla de 3-(2-etoxicarbonil-3-oxo-butil)-2-fluoro-benzoato de metilo (5 g, 16.9 mmol,) y benceno-1,3-diol (2.2 g, 20.3 mmol, 3.4 mL) en ácido perclórico (10 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se agregó agua (30 mL) a la mezcla de reacción y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (50 mL) y se trituroó con MeCN (50 mL) para proporcionar 2-fluoro-3-[(7-

hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]benzoato de metilo (5 g, 14.61 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.48 (brs, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 4: A una mezcla de 2-fluoro-3-[(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]benzoato de metilo (4.5 g, 13.2 mmol) en DMF (20 mL) se le agregaron TEA (4 g, 39.4 mmol, 5.5 mL) y CsF (3.0 g, 19.7 mmol, 727.0 μL) y 2,3-difluoropiridina (7.6 g, 65.7 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se filtró. La torta del filtro se trituró con MeCN (50 mL) para proporcionar 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]benzoato de metilo (4.6 g, 10.52 mmol) como un sólido blanco, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.01-7.87 (m, 3H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.17 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Etapa 5: A una mezcla de 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]benzoato de metilo (3 g, 6.8 mmol) en THF (30 mL) y H_2O (30 mL) se le agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.4 g, 34.3 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH = 5 mediante HCl (1M, 100 mL) y la acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]benzoico (2.9 g, 6.85 mmol) como un sólido blanco, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.21 (brs, 1H), 8.04-7.86 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.33-7.10 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

Etapa 6: A una mezcla de ácido 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]benzoico (3.2 g, 7.6 mmol) en THF (30 mL) se le agregó TEA (841.3 mg, 8.3 mmol, 1.2 mL) y carbonocloridato de metilo (1 g, 10.7 mmol, 827.8 μL). La mezcla se agitó a -10 °C durante 0.5 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se recogió para proporcionar 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]benzoato de metoxicarbonilo (3.6 g, 7.5 mmol) como un sólido blanco, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS R_t = 0.890 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.1, encontrado 504.0.

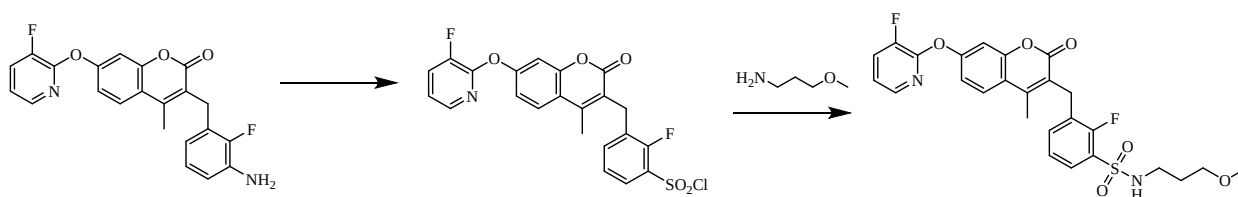
Etapa 7: A una mezcla de NaBH_4 (2 g, 52.4 mmol) en THF (50 mL) y H_2O (5 mL) se le agregó 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]benzoato de metoxicarbonilo (3.6 g, 7.5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas. La mezcla se vertió en agua (50 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 60 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.5 g, 6.1 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.78-7.63 (m, 3H), 7.11-6.95 (m, 4H), 6.85-6.77

(m, 2H), 5.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

Etapla 8: A una mezcla de 3-[[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (1.9 g, 4.6 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó PPh_3 (2.4 g, 9.3 mmol) y CBr_4 (3.1 g, 9.3 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante una hora. La mezcla se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-30 %) para proporcionar 3-[[3-(bromometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (1 g, 2.1 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.01$ -7.97 (m, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

Etapla 9. A una mezcla de metilfosfonoilmetano (661.1 mg, 8.5 mmol) en THF (2 mL) se le agregó NaHMDS (1 M en THF, 10.6 mmol, 10.6 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.25 horas y la mezcla se agregó a la solución de 3-[[3-(bromometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (200 mg, 423.5 μmol) en THF (2 mL) a 20 °C durante 2 horas. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol en diclorometano = 0-10 %) para proporcionar 3-[[3-(dimetilfosforilmetil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (28.8 mg, 61.35 μmol) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.03$ -7.85 (m, 3H), 7.35-7.17 (m, 4H), 7.08-6.98 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.18 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = -120.994$, 137.494 ppm; LCMS $R_t = 0.768$ min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_4\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.1, encontrado 470.0.

Ejemplo 42: 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-N-(3-metoxipropil)bencenosulfonamida

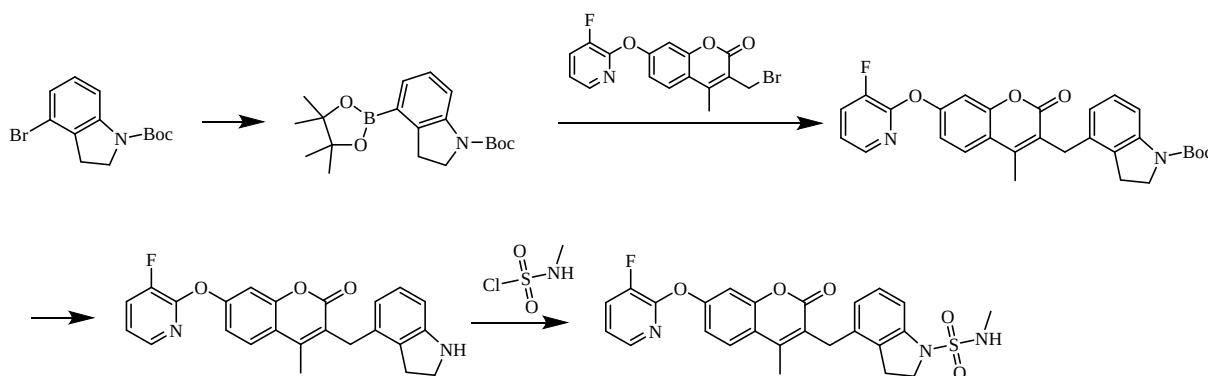


Etapla 1: Se agregó NaNO_2 (743.5 mg, 10.8 mmol) en H_2O (2.5 mL) a una mezcla de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.5 g, 6.3 mmol) en HCl (12 M, 31.7 mL) a 0°C y se agitó a 0°C durante 1.5 hora para formar una sal de diazonio. Al mismo tiempo, se burbujeó SO_2 a través de una mezcla de CuCl (31.38 mg, 317 μmol , 7.6 μL) y CuCl_2 (426.2 mg, 3.2 mmol,) en H_2O (5 mL) y HOAc (30 mL) durante 10 minutos hasta que la solución apareció ligeramente azul. La solución de dióxido de azufre se agregó a la mezcla de sal de diazonio a 0 °C. Después de completar la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida

sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) dos veces para proporcionar cloruro de 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]bencenosulfonilo (1 g, 2.09 mmol) como un sólido marrón. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.01-7.99 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -115.605, -137.493 ppm.

Etapla 2: A una solución de 3-metoxipropan-1-amina (335.8 mg, 3.8 mmol, 385.5 μL) y piridina (446.93 mg, 5.7 mmol, 456.1 μL) en DCM (50 mL) se le agregó cloruro de 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]bencenosulfonilo (0.9 g, 1.9 mmol). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 2 horas. El solvente se retiró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) dos veces para proporcionar 2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-N-(3-metoxipropil)bencenosulfonamida (700 mg, 1.32 mmol) como un sólido blanco (se suministró 25.1 mg). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.98-7.93 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 4H), 5.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.11 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -115.598, 136.386 ppm; LCMS R_t = 0.865 min, en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531.1, encontrado 531.1.

Ejemplo 43: 4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-N-metil-indolina-1-sulfonamida



Etapla 1: A una solución de 4-bromoindolina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 6.71 mmol) en dioxano (30 mL) se le agregaron Pin_2B_2 (2. g, 8.1 mmol), KOAc (2 g, 20.1 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (490.8 mg, 670.8 μmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en N_2 . Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-10 %) para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato de terc-butilo (2.1 g, 6.08 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.28 (m, 12H).

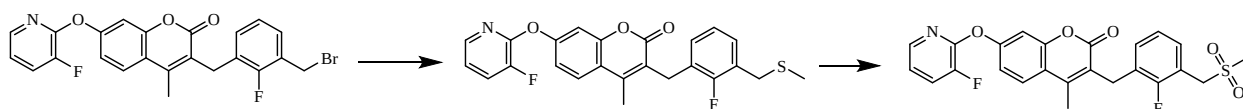
Etapla 2: A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina-1-carboxilato de

terc-butilo (1.5 g, 4.3 mmol) en dioxano (60 mL) y H₂O (20 mL) se le agregaron 3-(bromometil)-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (intermedio C, 550 mg, 1.5 mmol) K₂CO₃ (626.2 mg, 4.5 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (221.0 mg, 302.1 μmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h bajo N₂. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-80 %) para proporcionar 4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]indolina-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 2.19 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, ;DMSO-d₆) δ = 8.0-7.50 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (s, 9H) ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ = -137.513 ppm.

Etapla 3: Una solución de 4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]indolina-1-carboxilato de terc-butilo (1.1 g, 2.2 mmol) en HCl/MeOH (12 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se concentró para proporcionar 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-(indolin-4-ilmetil)-4-metil-cromen-2-ona (880.9 mg, 2.2 mmol) como un sólido blanco, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.00-7.90 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.02-7.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-d₆) δ = -137.504 ppm.

Etapla 4: A una solución de 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-(indolin-4-ilmetil)-4-metil-cromen-2-ona (150 mg, 372.8 μmol) en DCM (5 mL) se le agregaron cloruro de N-metilsulfamoilo (53.1 mg, 410.0 μmol) y Py (88.5 mg, 1.1 mmol, 90.3 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se concentró, se agregó agua(20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-60 %) y después se purificó mediante Pre-HPLC (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 58 %-88 %, 7 min) para proporcionar 4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-N-metil-indolina-1-sulfonamida (24 mg, 48.43 μmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.59 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -136.443 ppm; LCMS R_t = 0.936 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculado para C₂₅H₂₂FN₃O₅SNa [M+Na]⁺ 518.1, encontrado 518.0.

Ejemplo 44: 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfonilmetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona

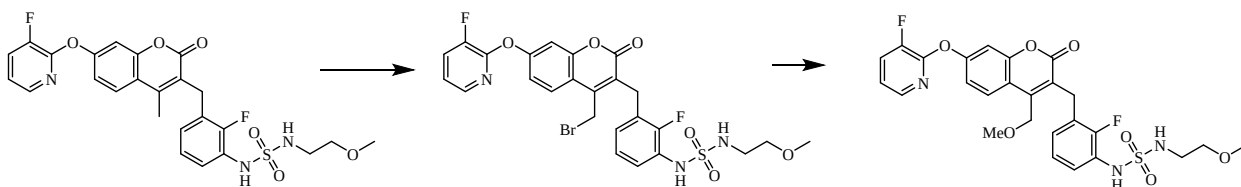


Etapla 1: A una solución de 3-[[3-(bromometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-

cromen-2-ona (intermedio del [Ejemplo 41](#), 200 mg, 423.5 μmol) en EtOH (2 mL) se le agregó NaSMe (40 mg, 570.7 μmol , 36.36 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó agua (5 mL) a la mezcla y el sólido se filtró y se lavó con agua (2 mL). El sólido se concentró para dar 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfanilmetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (186.1 mg, 423.5 μmol) como un sólido blanco. Que se utilizó para la siguiente **Etap**a directamente sin purificación adicional; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 5H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Etapa 2: A una solución de 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfanilmetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (50 mg, 113.8 μmol) en MeCN (1 mL) se le agregó Oxone (209.83 mg, 341.32 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfonilmetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (5.6 mg, 11.9 μmol , 10.44 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.05-7.96 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -120.099, -137.494 ppm; LCMS R_t = 0.964 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_5\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 494.1, encontrado 493.8.

Ejemplo 45: 3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-(metoximetil)cromen-2-ona

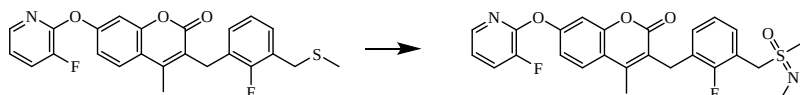


Etapa 1: A una mezcla de 3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (ejemplo 24, 490 mg, 921.9 μmol) en THF (4 mL) se le agregó LiHMDS (1M en THF, 2.8 mL) a -78 °C, la mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 horas. La mezcla se calentó a 0 °C y se agregó a la solución de NBS (196.9 mg, 1.1 mmol) en THF (4 mL) a -78 °C, la mezcla se agitó a -78 °C durante 0.5 horas. La mezcla se inactivó con HCl (10 mL, 1 M) a -78 °C y se dejó calentar a 20 °C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0 a 50 %) para proporcionar 4-(bromometil)-3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]cromen-2-ona (200 mg, 327.64 μmol , 35.54 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.99-7.95 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.84-6.75 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.30-3.22 (m,

5H).

Etapla 2: A una mezcla de 4-(bromometil)-3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]cromen-2-ona (100 mg, 163.8 μmol) en MeOH (2 mL) se le agregó NaOMe (44.25 mg, 245.7 μmol , 0.5 mL, 30 % de pureza). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20 %-50 %, 7 min) y HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μm ; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 40 %-70 %, 25 min) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(2-metoxietilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-(metoximetil)cromen-2-ona (7.0 mg, 12.47 μmol , 7.61 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.17-7.07 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.45-3.41 (m, 5H), 3.28-3.24 (m, 5H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃Cl) δ = -135.081, -136.294 ppm; LCMS R_t = 0.978 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado para C₂₆H₂₆F₂N₃O₇S [M+H]⁺ 584.1, encontrado 583.8.

Ejemplo 46: 3-[[3-[(N,S-dimetilsulfonimidoil)metil]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona

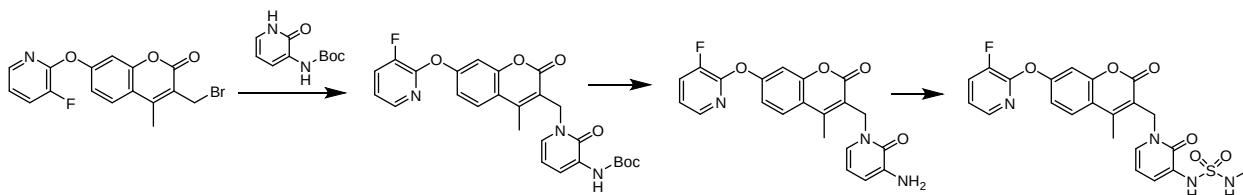


Etapla 1: A una solución de 3-[[2-fluoro-3-(metilsulfanilmetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (intermedio del ejemplo 44, 50 mg, 113.8 μmol) en MeOH (5 mL) se le agregaron (NH₄)₂CO₃ (21.9 mg, 227.5 μmol , 24.29 μL) y PhI(OAc)₂ (84.3 mg, 261.7 μmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-[(metilsulfonimidoil)metil]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (19.2 mg, 40.81 μmol , 35.87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.21-7.04 (m, 4H), 4.49-4.31 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -120.837, -136.424 ppm. LCMS R_t = 0.813 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado para C₂₄H₂₀F₂NO₅S [M+H]⁺ 471.1, encontrado 471.2.

Etapla 2: A una solución de 3-[[2-fluoro-3-[(metilsulfonimidoil)metil]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (70 mg, 148.8 μmol) en dioxano (2 mL) se le agregaron Cu(OAc)₂ (40.5 mg, 223.2 μmol), ácido metilborónico (17.8 mg, 297.6 μmol), Py (35.3 mg, 446.4 μmol , 36.0 μL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 45 min. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (50 mL x 3). El filtrado se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo) para proporcionar 3-[[3-[(N,S-dimetilsulfonimidoil)metil]-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (27.5 mg, 56.76 μmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-

7.50 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -121.013, 136.443; LCMS R_t = 0.781 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.1, encontrado 485.0; HPLC R_t = 3.6 min en cromatografía de 8 min, 220 nm, pureza 93.6 %.

Ejemplo 47: 1-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-3-(metilsulfamoilamino)piridin-2-ona



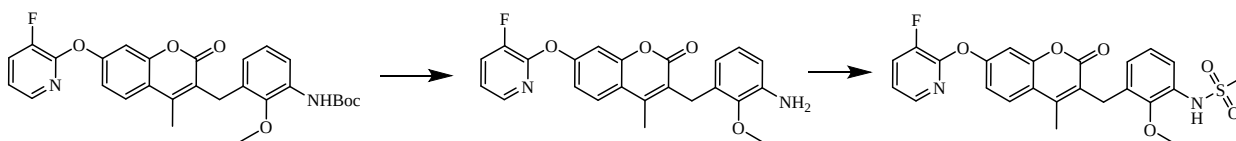
Etapas 1: A una solución de 3-(bromometil)-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-2-ona (intermedio C, 300 mg, 823.8 μmol) en THF (3 mL) y DMF (0.3 mL) se le agregaron NaH (39.5 mg, 988.6 μmol , 60 % de pureza) y N-(2-oxo-1H-piridin-3-yl)carbamato de terc-butilo (190.5 mg, 906.2 μmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en sat. NH_4Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol en diclorometano := 0 a 5 % = 0 a 50 %) y HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30mm x 5 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 57 %-87 %, 25 min) para proporcionar N-1-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamato de terc-butilo (10.9 mg, 22.1 μmol) como un sólido amarillo claro. LCMS R_t = 0.991 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494.2, encontrado 493.9.

Etapas 2: A una solución de N-1-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-oxo-3-piridil]carbamato de terc-butilo (10 mg, 20.3 μmol) en MeOH (3 mL) se le agregó HCl/MeOH (4 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para proporcionar 3-amino-1-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-ona (7.9 mg, 20.3 μmol , 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapas 3: A una solución de 3-amino-1-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-ona (7.9 mg, 20.1 μmol) en DCM (2 mL) se le agregó TEA (6.1 mg, 60.3 μmol , 8.4 μL) de cloruro de N-metilsulfamoilo (2.9 mg, 22.1 μmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar 1-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-3-(metilsulfamoilamino)piridin-2-ona (5.4 mg, 11.10 μmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.34 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.22 (m, 5H), 6.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (d, J = 4.8 Hz, 4H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -137.384 ppm; LCMS R_t = 0.755

min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB, ESI calculado. Para $C_{22}H_{20}FN_4O_6S$ $[M+H]^+$ 487.1, encontrado 487.0.

Ejemplo 48: N-[3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-metoxi-fenil]metanosulfonamida



Etapa 1A: Se desgasificó una mezcla de 3-bromo-2-metoxi-anilina (407.1 mg, 2.0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (754.1 mg, 2.9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (80.8 mg, 98.9 μ mol), KOAc (582.8 mg, 5.9 mmol) indioxano (8 mL) y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-25 %) para proporcionar 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (380 mg, 1.53 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.11 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

Etapa 1B: A una solución de 2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (50 mg, 200.7 μ mol) en THF (1 mL) enfriada en un baño de hielo se le agregó carbonato de terc-butoxicarbonilo (43.8 mg, 200.7 μ mol, 46.1 μ L) seguido de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (25.9 mg, 200.7 μ mol, 34.9 μ L). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-25 %) para proporcionar N-[2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo (68 mg, 194.71 μ mol) como un líquido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (s, 12H).

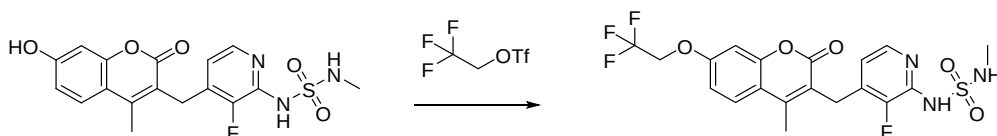
Etapa 1C: Se desgasificó una mezcla de N-[2-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo (68 mg, 194.71 μ mol), 3-(bromometil)-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (59.1 mg, 162.2 μ mol), $Pd(dppf)Cl_2$ (23.7 mg, 32.5 μ mol), K_2CO_3 (67.3 mg, 486.8 μ mol) y Ag_2O (45.1 mg, 194.7 μ mol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (1 mL) y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en N_2 atmósferas. Se agregó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-25 %) para proporcionar N-[3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-metoxi-fenil]carbamato de terc-butilo (7.0 mg, 13.82 μ mol) como un

sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.88 (m, 2H), 7.63 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.21-6.90 (m, 5H), 6.67 (d, J =7.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -136.505; LCMS R_t = 1.046 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB,

Etapla 2A: A una solución de N-[3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-metoxi-fenil]carbamato de terc-butilo (mg, 276.4 μmol) en MeOH (1 mL) se le agregó HCl/MeOH (4 M, 69.1 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró para proporcionar 3-[(3-amino-2-metoxi-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (112.3 mg, 276.4 μmol) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.99-7.86 (m, 3H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

Etapla 2B: A una solución de 3-[(3-amino-2-metoxi-fenil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (50 mg, 123.0 μmol) y Py (14.6 mg, 184.5 μmol , 14.90 μL) en DCM (1 mL) a 0 °C en atmósfera de N_2 se le agregó MsCl (0.28 g, 2.4 mmol, 189.19 μL) lentamente. A continuación, la mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-100 %) para proporcionar N-[3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-metoxi-fenil]metanosulfonamida (14.3 mg, 29.52 μmol) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81-6.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5MHz, CDCl_3) δ = -136.461 ppm; LCMS R_t = 0.890 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.1, encontrado 485.0; HPLC R_t = 2.5 min en cromatografía de 4 min, 220 nm, pureza 96.8 %

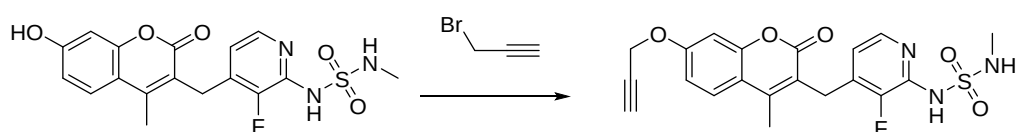
Ejemplo 49: 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)cromen-2-ona



A una mezcla agitada de 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (20 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (35.1 mg, 0.26 mmol, 5 equiv.) en DMF se le agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (14.2 mg, 0.06 mmol, 1.2 equiv.) en DMF (0.2 mL) a 90 °C durante 2 h. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla

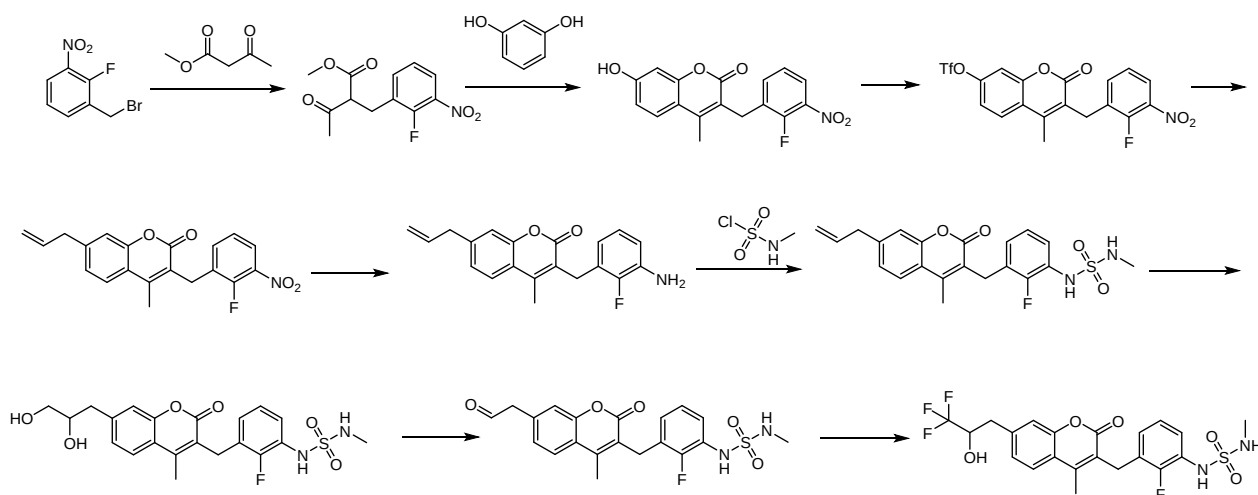
resultante se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase Móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; Longitud de onda: 254/220 nm; RT1(min): 5.85; Número de ejecuciones: 2) para proporcionar 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)cromen-2-ona (7.3 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): [M + 1]⁺ = 476.15; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.91 – 6.76 (m, 2H), 4.96 – 4.90 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -72.417, -138.443.

Ejemplo 50: 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(prop-2-in-1-ilo)xi)cromen-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 10 mL se agregaron 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (20 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), K₂CO₃ (35.1 mg, 0.26 mmol, 5 equiv.), bromuro de propargilo (6.1 mg, 0.051 mmol, 1.0 equiv.) y DMF (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH C18 OBD Columna 30*150 mm 5µm, n; Fase móvil A: Agua(0.1 %FA), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30 % B a 58 % B en 7 min, 58 % B; Longitud de onda: 220 nm; RT1(min): 6.77; Número de ejecuciones: 2), proporcionar 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il} metil)-4-metil-7-(prop-2-in-1-ilo)xi)cromen-2-ona (2.1 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): [M + 1]⁺ = 432.10; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 – 6.94 (m, 3H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ -138.453.

Ejemplo 51 y Ejemplo 64: 3-({2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil}metil)-4-metil-7-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)cromen-2-ona



Etapa 1: A una mezcla agitada de acetoacetato de metilo (2.2 g, 19.2 mmol, 1 equiv.) en THF (30 mL, 617.1 mmol, 32.1 equiv.) se le agregó NaH (0.85 g, 21.2 mmol, 1.1 equiv., 60 %) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le agregó 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (4.5 g, 19.229 mmol, 1 equiv.) en THF (20 mL) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La reacción se inactivó con sat. NH_4Cl (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (6:1) para proporcionar 2-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-3-oxobutanoato de metilo (3.96 g) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M} - 1]^- = 268.0$; ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.88 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.19 (m, 7.9, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.38 – 3.12 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

Etapa 2: A una mezcla agitada de 2-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-3-oxobutanoato de metilo (3.9 g, 14.7 mmol, 1 equiv.) y resorcinol (1.62 g, 14.7 mmol, 1 equiv.) se le agregó H_2SO_4 (40 mL, 70 %) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 100 mL). Esto dio como resultado 3-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (4.62 g) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M} + 1]^+ = 329.95$ ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 3: A una solución agitada de 3-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-7-hidroxicromen-2-ona (5 g, 15.9 mmol, 1 equiv.) en DCM (50 mL) y Et_3N (20 mL) se le agregó TiF_4 (6.7 g, 23.8 mmol, 1.5 equiv.) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La reacción se inactivó con agua (200 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el

filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado trifluorometanosulfonato de 3-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-2-oxocromen-7-ilo (10 g, bruto) como un aceite amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 462.15$

Etapas 4: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 3-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-4-metil-2-oxocromen-7-ilo (730 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) y tributil(prop-2-en-1-il)estannano (628 mg, 1.9 mmol, 1.2 equiv.) en THF (10 mL) se le agregaron LiCl (335 mg, 7.9 mmol, 5 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (183 mg, 0.16 mmol, 0.1 equiv.). Después de agitar durante 16 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE / EA (2:1) para proporcionar 3-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-4-metil-7-(prop-2-en-1-il)cromen-2-ona (120 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 353.9$; ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 5.95 (m, 1H), 5.27 – 4.94 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.51 (m, 3H).

Etapas 5: A una mezcla agitada de 3-[(2-fluoro-3-nitrofenil)metil]-4-metil-7-(prop-2-en-1-il)cromen-2-ona (1 g, 2.26 mmol, 1 equiv, 80 %) y NH_4Cl (1.21 g, 22.64 mmol, 10 equiv) en MeOH (10 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó polvo de Fe (0.63 g, 11.32 mmol, 5 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) para proporcionar 3-[(3-amino-2-fluorofenil)metil]-4-metil-7-(prop-2-en-1-il)cromen-2-ona (650 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 324.1$; ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.54 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.69 – 6.52 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Etapas 6 (el producto de esta etapa es el Ejemplo 64): A una mezcla agitada de 3-[(3-amino-2-fluorofenil)metil]-4-metil-7-(prop-2-en-1-il)cromen-2-ona (1.1 g, 3.4 mmol, 1 equiv.) y piridina (807.2 mg, 10.2 mmol, 3.0 equiv.) en DMF (15 mL) se le agregó cloruro de N-metilsulfamoilo (440.7 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv.) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), 30 % a 60 % de gradiente en 20 min; detector, UV 254/220 nm para proporcionar 3-[(2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil)metil]-4-metil-7-(prop-2-en-1-il)cromen-2-ona (770 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 415.0$; ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.57 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.05 – 6.91 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

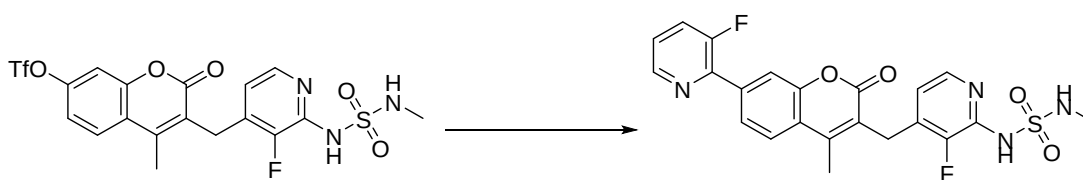
Etapas 7: A una mezcla agitada de 3-[(2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil)metil]-4-metil-7-(prop-2-en-1-il)cromen-2-ona (765 mg, 1.84 mmol, 1 equiv.) y ácido cítrico (264.68 mg, 1.378 mmol, 0.75

equiv.) en ACN (4 mL) se le agregaron $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (67.68 mg, 0.184 mmol, 0.1 equiv.), NMO (322.78 mg, 2.76 mmol, 1.5 equiv.) y H_2O (1 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 / MeOH (6:1) para proporcionar 7-(2,3-dihidroxipropil)-3-({2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil}metil)-4-metilcromen-2-ona (642 mg, 78 %) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 451.4$; ^1H -NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.50 – 2.45 (m, 3H); ^{19}F -NMR (377 MHz, Metanol- d_4) δ -133.16.

Etapas 8: A una mezcla agitada de 7-(2,3-dihidroxipropil)-3-({2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil}metil)-4-metilcromen-2-ona (100 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.) en EA (5 mL) se le agregó $Pb(OAc)_4$ (196.86 mg, 0.444 mmol, 2.0 equiv.) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. El producto deseado podría ser detectado por TLC. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE / EA 1:2) para proporcionar 2-[3-({2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil}metil)-4-metil-2-oxocromen-7-il]acetaldehído (40 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 419.0$; ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 9.80 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.93 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).

Etapas 9: el producto es el ejemplo 51: A una mezcla agitada de 2-[3-({2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil}metil)-4-metil-2-oxocromen-7-il]acetaldehído (20 mg, 0.048 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano seco (1 mL) se le agregó trifluorometiltrimetilsilano (8.84 mg, 0.062 mmol, 1.3 equiv.) en 0.5 mL de tetrahidrofurano seco por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió TBAF (0.16 mg, 0.005 mmol, 0.1 equiv.) en 0.5 mL de tetrahidrofurano seco por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente del 10 % al 50 % en 20 min; detector, UV 254/220 nm para proporcionar 3-({2-fluoro-3-[(metilsulfamoil)amino]fenil}metil)-4-metil-7-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)cromen-2-ona (2.5 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 489.2$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.76 (m, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -81.052, δ -133.145.

Ejemplo 52: 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-(3-fluoropiridin-2-il)-4-metilcromen-2-ona



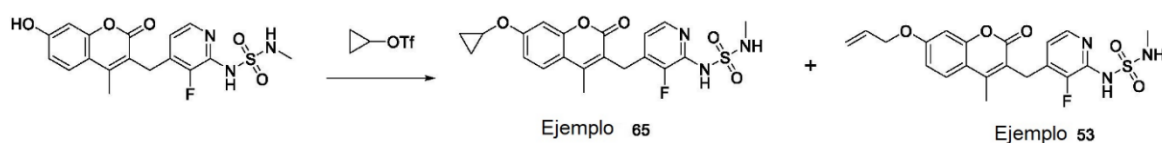
Etapla 1: A una solución agitada de 3-[(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)metil]-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (1 g, 3.330 mmol, 1 equiv.) en DMA (10 mL) se le agregó piridina (790.24 mg, 9.99 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente y luego se agregó cloruro de *N*-metilsulfamoilo (474.60 mg, 3.66 mmol, 1.1 equiv.) a 0 °C, se mantuvo la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se extrajo con H₂O (20 mL) y EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (560 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, *m/z*): [M + 1]⁺ = 394.10; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Etapla 2: A una solución agitada de 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (300 mg, 0.763 mmol, 1 equiv.) y piridina (542.9 mg, 6.86 mmol, 9 equiv.) en DCM (3.0 mL) se le agregó anhídrido triflico (645.5 mg, 2.3 mmol, 3 equiv.) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se extrajo con H₂O (10 mL) EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5:1) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-2-oxocromen-7-ilo (320 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*): [M + 1]⁺ = 525.90; ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Etapla 3: A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-2-oxocromen-7-ilo (320 mg, 0.61 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 mL) se le agregaron 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (271.68 mg, 1.22 mmol, 2 equiv.), Cs₂CO₃ (595.27 mg, 1.83 mmol, 3 equiv.), Pd(AcO)₂ (13.67 mg, 0.061 mmol, 0.1 equiv.), dppf (67.28 mg, 0.12 mmol, 0.2 equiv.) y CuCl (60.29 mg, 0.61 mmol, 1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y luego se mantuvo en agitación a 100 °C durante 16 h. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se extrajo con H₂O (20 mL) y EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase

inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0.1 % de FA), gradiente de 5 % a 60 % en 20 min; detector, UV 254 nm. Proporcionar 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-(3-fluoropiridin-2-il)-4 metilcromen-2-ona (34 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 472.95$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.63 – 8.61 (m, 1H), 8.06 – 7.87 (m, 5H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.87 – 6.85 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d_6) δ -122.317, -138.305.

Ejemplo 53 y Ejemplo 65: 7-ciclopropoxi-3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metilcromen-2-ona y 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(prop-2-en-1-ilo)xi)cromen-2-ona



A una solución agitada de 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-7-hidroxi-4-metilcromen-2-ona (50 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (175.66 mg, 1.27 mmol, 10 equiv.) en DMF se le agregaron trifluorometanosulfonato de ciclopropilo (120.83 mg, 0.64 mmol, 5 equiv.) y DMF (1 mL) por goteo a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (FA al 0.1 %), gradiente del 5 % al 60 % en 30 min; detector, UV 254 nm para proporcionar 25 mg de mezcla de 7-ciclopropoxi-3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metilcromen-2-ona y 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(prop-2-en-1-ilo)xi)cromen-2-ona como un sólido blanco. La mezcla se separó por HPLC prep-quiral con las siguientes condiciones (Columna: ARTE QUIRAL Amilosa-C NEO, 2*25 cm, 5 μm ; Fase móvil A: Hex(10 mM NH_3 -MeOH), Fase Móvil B: EtOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Gradiente: 50 % B a 50 % B en 19.5 min; Longitud de onda: 220/204 nm; RT1(min): 11.695; RT2(min): 15.619; Muestra de solvente: MeOH--HPLC; Volumen de la inyección: 1 mL; Número de ejecuciones: 5) para proporcionar 7-ciclopropoxi-3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metilcromen-2-ona (Ejemplo 65, RT1(min): 11.695; 10.3 mg como un sólido blanco y 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(prop-2-en-1-ilo)xi)cromen-2-ona (Ejemplo 53, RT2(min): 15.619; 3.7 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 53: LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 434.25$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.82 - 6.79 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.46 - 5.41 (m, 1H), 5.31 - 5.28 (m, 1H), 4.67 - 4.65 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).; ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -142.488, -146.680.

Ejemplo 65: LCMS: (ESI, m/z): $[M + 1]^+ = 434.25$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.92 (m, 1H),

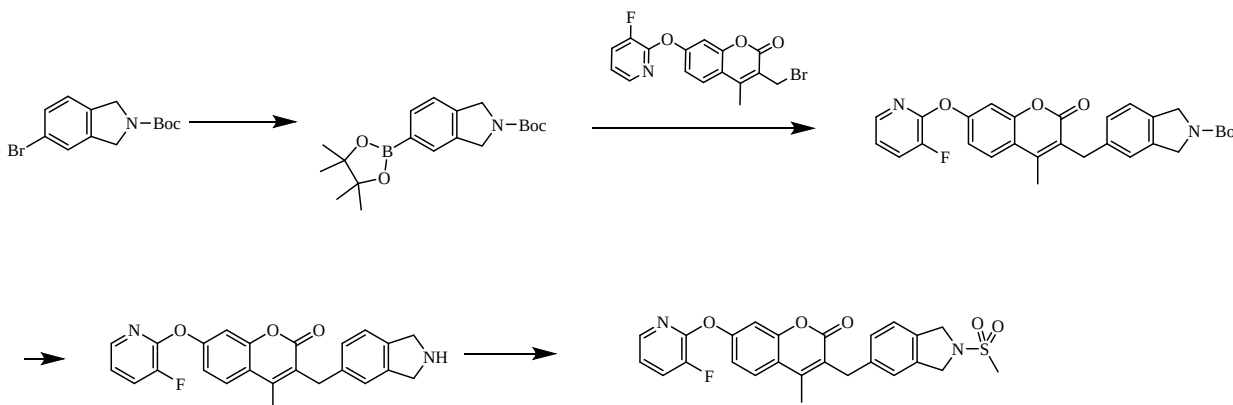
7.74 (m, 1H), 7.13 – 6.95 (m, 2H), 6.81 m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.90 (m, 2.9 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 0.94 – 0.65 (m, 4H); ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ -142.449, -146.663.

Ejemplo 54: 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(piridin-2-il)cromen-2-ona



En un vial de 8 mL se agregaron trifluorometanosulfonato de 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-2-oxocromen-7-ilo (material de partida del ejemplo 52.40 mg, 0.076 mmol, 1 equiv.), 2-(tributylestanil)piridina (33.63 mg, 0.091 mmol, 1.2 equiv.), LiCl (9.68 mg, 0.228 mmol, 3 equiv.), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (1.7 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17.6 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv.) y dioxano (2 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y luego se mantuvo la agitación a 80 °C durante 16 h. El producto deseado podría ser detectado por LCMS. La mezcla resultante se extrajo con H_2O (10 mL) y EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente de 5 % a 50 % en 30 min; detector, UV 254 nm. Proporcionar 3-({3-fluoro-2-[(metilsulfamoil)amino]piridin-4-il}metil)-4-metil-7-(piridin-2-il)cromen-2-ona (5 mg) como un sólido blanco. LCMS: (ESI, m/z): $[\text{M} + 1]^+ = 455.10$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 8.75 – 8.73 (m, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 3H), 8.03 – 7.90 (m, 3H), 7.47 – 7.73 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -138.319.

Ejemplo 55: 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-3-[(2-metilsulfonilisoindolin-5-il)metil]cromen-2-ona



Etapas 1: A una solución de 5-bromoisoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.7 mmol) en DMSO (10 mL) se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (851.6 mg, 3.4 mmol), AcOK (658.3 mg, 6.7 mmol) y

ciclopentil(difenil)fosfano;diclorometano;dicloropaladio;hierro (136.9 mg, 167.7 μmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Se agregó H_2O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-10 %) para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.45 mmol, 86.37 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75-7.64 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.73-4.57 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (s, 12H).

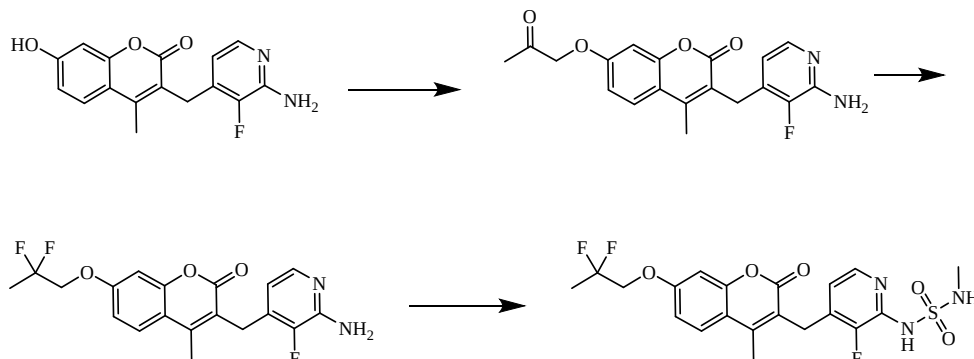
Etapla 2: A una solución de 5-bromoisindolin-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.68 mmol) en DMSO (10 mL) se le agregaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (851.64 mg, 3.35 mmol), AcOK (658.29 mg, 6.71 mmol) y ciclopentil(difenil)fosfano;diclorometano;dicloropaladio;hierro (136.94 mg, 167.69 μmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Se agregó H_2O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-10 %) para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1.45 mmol, 86.37 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.75-7.64 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.73-4.57 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (s, 12H).

Etapla 3: Se agitó una solución de terc-butil5-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]isoindolina-2-carboxilato (intermedio C, 320 mg, 636.77 μmol) en HCl/dioxano (4 M, 2 mL) a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-(isoindolin-5-ilmetil)-4-metil-cromen-2-ona (250 mg, 569.63 μmol , sal de HCl) como un sólido marrón. LCMS R_t = 0.365 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.1, encontrado 403.2.

Etapla 4: A una solución de 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-(isoindolin-5-ilmetil)-4-metil-cromen-2-ona (150 mg, 341.8 μmol , HCl) en DCM (2 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (310 mg, 2.7 mmol, 209.5 μL) y piridina (135.2 mg, 1.7 mmol, 137.9 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se agregó H_2O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvo 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-3-[(2-metilsulfonilisoindolin-5-il)metil]cromen-2-ona (100 mg, 208.11 μmol) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente **Etapla** directamente sin purificación. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 - 50 %) para proporcionar 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-3-[(2-metilsulfonilisoindolin-5-il)metil]cromen-2-ona (13.1 mg, 27.26 μmol , 13.10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.95 (dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.25-7.05 (m, 6H), 4.65 (s, 4H), 4.07 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -136.463; LCMS R_t = 0.478 min en cromatografía de 0.8

min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{25}H_{22}FN_2O_5S$ $[M+H]^+$ 481.1, encontrado 481.1; HPLC $R_t = 2.410$ min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 99.5 %.

Ejemplo 56: 7-(2,2-difluoropropoxi)-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona



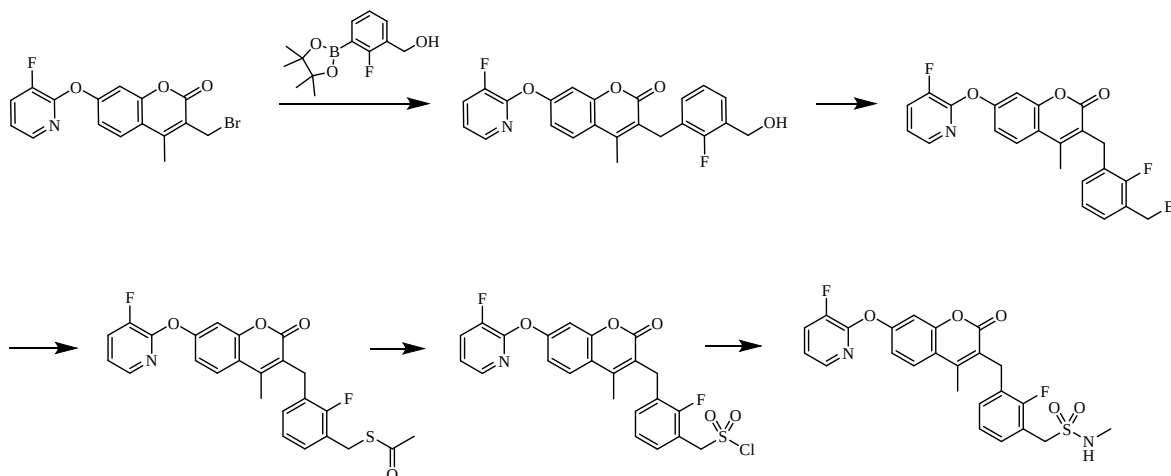
Etapas 1: A una solución de 1-cloropropan-2-ona (184.87 mg, 2.00 mmol) en DMF (10 mL) se le agregaron K_2CO_3 (345.20 mg, 2.50 mmol) y 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (500 mg, 1.67 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H_2O (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica se lavó con H_2O (10 mL x 3), salmuera (10 mL) y se concentró para dar 7-acetoniloxi-3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-cromen-2-ona (520 mg, 1.46 mmol, 87.64 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.59 (br s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -145.178 ppm; LCMS R_t = 0.277 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{19}H_{18}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 357.1, encontrado 357.4.

Etapas 2: A una solución de 7-acetoniloxi-3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-cromen-2-ona (520 mg, 1.5 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó DAST (470.4 mg, 2.9 mmol, 385.6 μ L) y a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con $NaHCO_3$ saturado (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, tiempo durante el cual la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-(2,2-difluoropropoxi)-4-metil-cromen-2-ona (428 mg, 1.13 mmol) era un sólido amarillo, que se usó para la siguiente **Etapas** sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.60 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 1H), 4.43 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.75 (t, J = 19.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $DMSO-d_6$) δ = -97.099, -141.538; LCMS R_t = 0.344 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{19}H_{18}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 379.1, encontrado 379.1.

Etapas 3: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-(2,2-difluoropropoxi)-4-metil-cromen-2-ona (100 mg, 264.3 μ mol) en MeCN (5 mL) se le agregó Et_3N (80.2 mg, 792.93 μ mol,

110.4 uL) a 25 °C. A la mezcla se le agregó cloruro de N-metilsulfamoilo (123.3 mg, 951.5 umol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-70 %) para proporcionar 7-(2,2-difluoropropoxi)-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona (5.9 mg, 12.51 umol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.32 (br s, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.75 (t, *J* = 19.2 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -97.029, -138.427 ppm; LCMS *R*_t = 1.495 min en cromatografía de 3 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₀H₂₁F₃N₃O₅S [M+H]⁺ 472.1, encontrado 471.9; HPLC *R*_t = 2.138 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 94.177 %.

Ejemplo 57: 1-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metilmetanosulfonamida



Etapla 1: A una mezcla de 3-(bromometil)-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (3 g, 8.2 mmol) en 1,4-dioxano (120 mL) y H₂O (40 mL) se le agregaron [2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (2.5 g, 9.9 mmol), K₂CO₃ (3.4 g, 24.7 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1.2 g, 1.6 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Se agregó agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM=0-5 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.5 g, 6.11 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.98-7.85 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.08-7.04 (m, 2H), 5.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -124.379, -137.467.

Etapla 2: A una solución de 3-[[2-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (1 g, 2.4 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó PBr₃ (330.6 mg, 1.2 mmol) a 0 °C. La

mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a la mezcla de NaHCO₃ saturado (20 mL) y agua (20 mL) por goteo, se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL). La mezcla resultante se separó. La fase acuosa se basificó a pH ~ 9 con NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-[[3-(bromometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (900 mg, 1.91 mmol, 78.01 % de rendimiento) como un sólido marrón negro, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-6.98 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -121.135, -136.451.

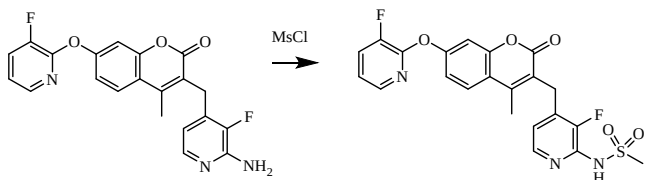
Etapa 3: A una solución de 3-[[3-(bromometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 635.2 μmol) en DMSO (2 mL) se le agregó acetilsulfanilpotásico (79.8 mg, 698.7 μmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se agregó H₂O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El S-[[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metil]etanotioato (270 mg, 577.6 μmol) se obtuvo como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente **Etapa** directamente sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 5H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -121.169, -136.472.

Etapa 4: A una solución de NCS (114.3 mg, 855.6 μmol) en MeCN (2 mL) a 0 °C se le agregó HCl (12 M, 142.6 μL) seguido de una solución de S-[[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metil]etanotioato (100 mg, 213.9 μmol) en MeCN (2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Se agregó H₂O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta cloruro de [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonilo (100 mg, 203.30 μmol) como un sólido marrón, que se usó en la siguiente **Etapa** directamente sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69-7.66 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.46 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -119.345, -136.397.

Etapa 5: A una solución de cloruro de [2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]metanosulfonilo (100 mg, 203.3 μmol) en THF (2 mL) se le agregó MeNH₂ en THF (2 M, 5.1 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0 - 50 %) para proporcionar 1-[2-fluoro-3-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]fenil]-N-metil-metanosulfonamida (13.5 mg, 27.75 μmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.00-7.95 (m, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 7.21-7.06 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.57-2.56 (m, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ =

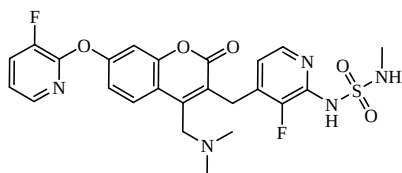
-121.303, -137.280; LCMS R_t = 0.466 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 481.1, encontrado 487.1; HPLC R_t = 2.3 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 98.5 %.

Ejemplo 58: **N-[3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-piridil]metanosulfonamida**

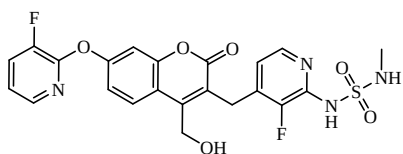


A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (200 mg, 505.9 μ mol) en MeCN (5 mL) se agregaron MsCl (410 mg, 3.6 mmol, 277.03 μ L), TEA (255.9 mg, 2.53 mmol, 352.0 μ L) y DMAP (61.8 mg, 505.9 μ mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Se agregó H_2O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-50 %) y se trituró con MeOH para proporcionar N-[3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]-2-piridil]metanosulfonamida (9.1 mg, 19.22 μ mol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (dd, J = 1.6 Hz, 5.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.88 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -136.307; LCMS R_t = 0.429 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{22}H_{18}F_2N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 474.1, encontrado 474.1; HPLC R_t = 2.048 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 96.9 %.

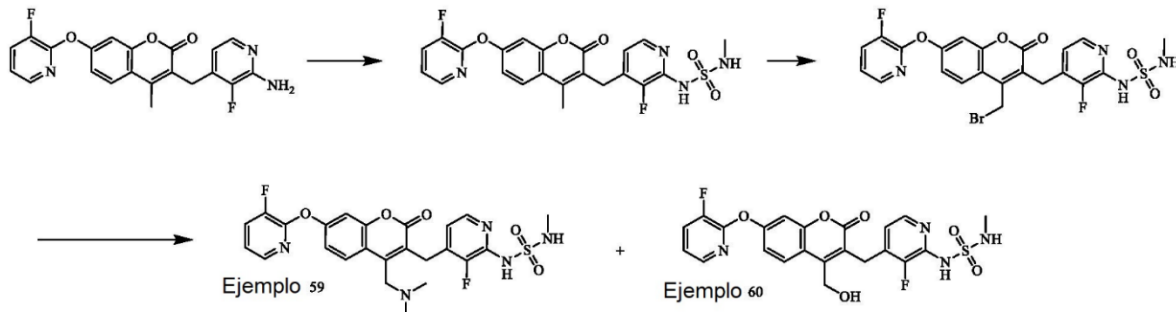
Ejemplo 59: **4-[(dimetilamino)metil]-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]cromen-2-ona**



Ejemplo 60: **3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-(hidroximetil)cromen-2-ona**



Ejemplos 59/60 ruta combinada



Etapla 1: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (5 g, 12.65 mmol) en DMA (30 mL) y MeCN (30 mL) se le agregó Py (2.6 g, 32.9 mmol, 2.7 mL) a 0 °C. Luego se agregó cloruro de N-metilsulfamoilo (5.90 g, 45.53 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró con DCM (20 mL) a 25 °C durante 30 min y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1°: acetato de etilo en éter de petróleo = 0-100 %, 2°: MeOH en DCM = 0-5 %) para proporcionar 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (5.3 g, 10.85 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.07-7.95 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -136.318, -142.764 ppm; LCMS R_t = 0.438 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₂H₁₉F₂N₄O₅S [M+H]⁺ 489.1, encontrado 488.9.

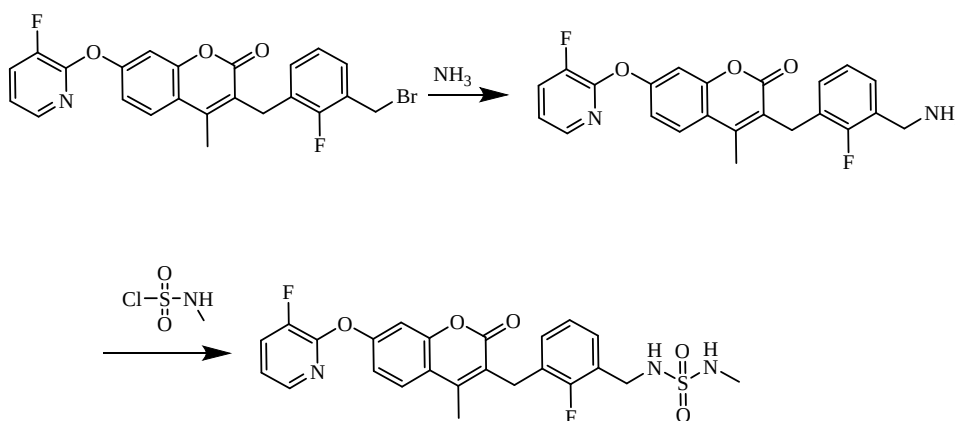
Etapla 2: Se agregó 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2 g, 4.1 mmol) en THF (10 mL) por goteo LiHMDS (1 M en THF, 13.1 mL) a -70 °C bajo N₂. Después de que la mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min, la mezcla se calentó a 0 °C y luego se agregó por goteo a una solución enfriada (-70 °C) de NBS (874.5 mg, 4.9 mmol) en THF (10 mL) a -70 °C en N₂. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en HBr (1 M en H₂O, 20 mL) y se calentó a 20 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 3), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 4-(bromometil)-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]cromen-2-ona (870 mg, 1.53 mmol) era un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.05-7.85 (m, 3H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -136.070, -142.607 ppm; LCMS R_t = 0.458 min in 0.8 min

Etapla 3: A 4-(bromometil)-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]cromen-2-ona (1.5 g, 2.6 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó Me₂NH (794.6 mg, 5.3 mmol, 892.8 uL, 30 % de pureza en MeOH) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 20 : 1) para proporcionar 4-[(dimetilamino)metil]-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]cromen-2-ona (36.5 mg, 68.67 μmol) como un sólido marrón y 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-(hidroximetil)cromen-2-ona (28.7 mg, 56.9 μmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 59: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 4H), 6.78-6.73 (m, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.75 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.32 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -136.175, -142.787 ppm; LCMS R_t = 0.999 min en cromatografía de 3 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₄H₂₄F₂N₅O₅S [M+H]⁺ 532.1, encontrado 532.0; HPLC R_t = 1.281 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 92.9 %.

Ejemplo 60: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.47 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃OD) δ = -138.721, -142.646 ppm; LCMS R_t = 1.407 min en cromatografía de 3 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₀H₁₉F₂N₄O₆S [M+H]⁺ 505.1, encontrado 504.8; HPLC R_t = 1.953 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 97.5 %.

Ejemplo 61: 3-[[2-fluoro-3-[(metilsulfamoilamino)metil]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona

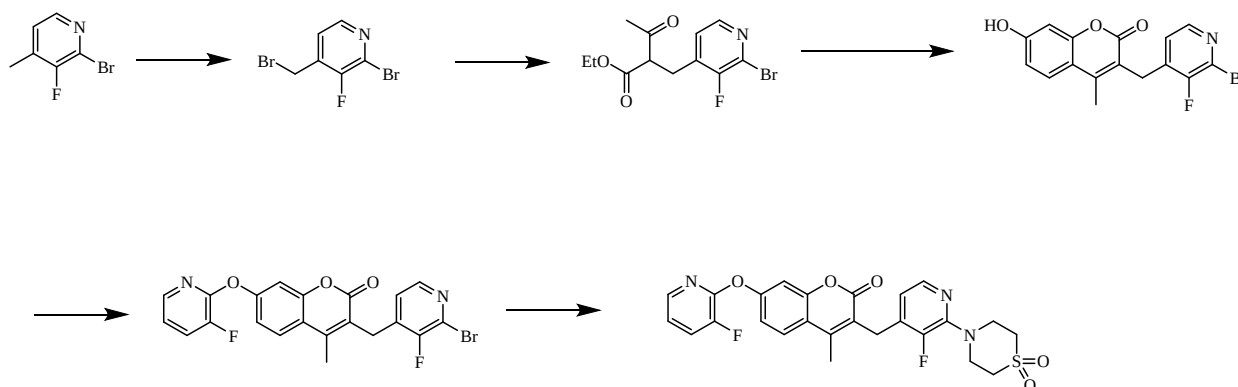


Etapla 1: Se agitó una solución de 3-[[3-(bromometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 635.2 μmol) en MeOH (2 mL) y NH₃/MeOH (7 M, 1.8 mL) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0-10 %) para proporcionar 3-[[3-(aminometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (150 mg, 367.3 μmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.99 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 4H), 4.01 (s, 4H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5

MHz, DMSO- d_6) δ = -121.979, ; 137.500; LCMS R_t = 0.373 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{23}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 409.1, encontrado 409.1.

Etapla 2: A una solución de 3-[[3-(aminometil)-2-fluoro-fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (50 mg, 122.4 μ mol) y cloruro de N-metilsulfamoilo (19.0 mg, 146.9 μ mol) en MeCN (5 mL) se le agregó TEA (37.2 mg, 51.2 μ L) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se agregó H₂O (10 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-25 %) para proporcionar 3-[[2-fluoro-3-[(metilsulfamoilamino)metil]fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (32.1 mg, 64.0 μ mol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (dd, J = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 4H), 7.11-7.00 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -122.697, -136.430; LCMS R_t = 0.463 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 502.1, encontrado 502.1; HPLC R_t = 2.287 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 99.516 %.

Ejemplo 62: 3-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



Etapla 1: A una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-metil-piridina (50 g, 263.1 mmol) en CH₂ClCH₂Cl (500 mL) se le agregaron NBS (56.2 g, 315.8 mmol) y AIBN (21.60 g, 131.6 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se agregó a H₂O (150 mL) por goteo. La capa acuosa se extrajo con DCM (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge 250 x 70mm 10 μ m; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 38 %-68 %, 23 min) para proporcionar 2-bromo-4-(bromometil)-3-fluoro-piridina (19.5 g, 72.52 mmol) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H; ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -116.521.

Etapla 2: Una solución de NaH (4.4 g, 108.8 mmol, 60 % de pureza) en THF (100 mL) se enfrió a 0 °C, y se agregó 3-oxobutanoato de etilo (14.2 g, 108.8 mmol, 13.7 mL) por goteo a la solución a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min para obtener la solución 1. A la solución de 2-bromo-4-(bromometil)-3-fluoro-piridina (19.5 g, 72.5 mmol) en THF (200 mL) se le

agregó la solución 1 a 0 °C en N₂ y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego la mezcla se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a H₂O (320 mL) por goteo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (320 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (340 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-30 %) para proporcionar 2-[(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)metil]-3-oxo-butanoato de etilo (16 g, 50.29 mmol) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.09-8.07 (m, 1H), 7.14 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 2H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -116.935.

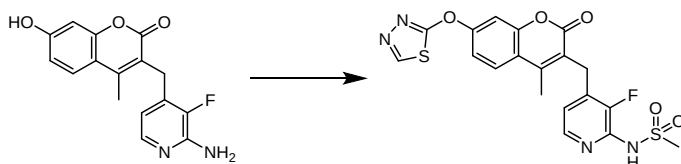
Etapa 3: A una solución de 2-[(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)metil]-3-oxo-butanoato de etilo (7.5 g, 23.6 mmol) en HClO₄ (101.6 g, 1.0 mol, 61.2 mL) se le agregó benceno-1,3-diol (3.9 g, 35.4 mmol, 5.9 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó a presión reducida. Se obtuvo 3-[(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (3.65 g, 10.02 mmol) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃OD) δ = -118.511.

Etapa 4: A una solución de 3-[(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (3 g, 8.24 mmol) y 2,3-difluoropiridina (4.4 g, 38.2 mmol) en DMF (30 mL) se le agregaron CsF (2.9 g, 19.1 mmol, 703.9 µL) y K₂CO₃ (4 g, 28.9 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a H₂O (20 mL) por goteo. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. 3-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-50 %) para proporcionar 3-[(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (2.4 g, 5.23 mmol) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.22 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -116.484, -136.320.

Etapa 5: A una solución de 3-[(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (100 mg, 217.8 µmol) en tolueno (4 mL) se le agregaron t-BuONa (62.8 mg, 653.3 µmol), Pd(OAc)₂ (9.8 mg, 43.6 µmol), XPhos (20.8 mg, 43.6 µmol) y 1,1-dióxido de 1,4-tiazinano (58.9 mg, 435.5 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. Se agregó H₂O (10 mL) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-50 %) para proporcionar 3-[[2-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-

fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (7.6 mg, 14.80 μmol) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.07-4.05 (m, 6H), 3.22-3.12 (m, 4H), 2.46 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -133.635, -136.38; **LCMS** R_t = 0.460 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.1, encontrado 514.0; **HPLC** R_t = 2.280 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 91.4 %.

Ejemplo 63: 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona



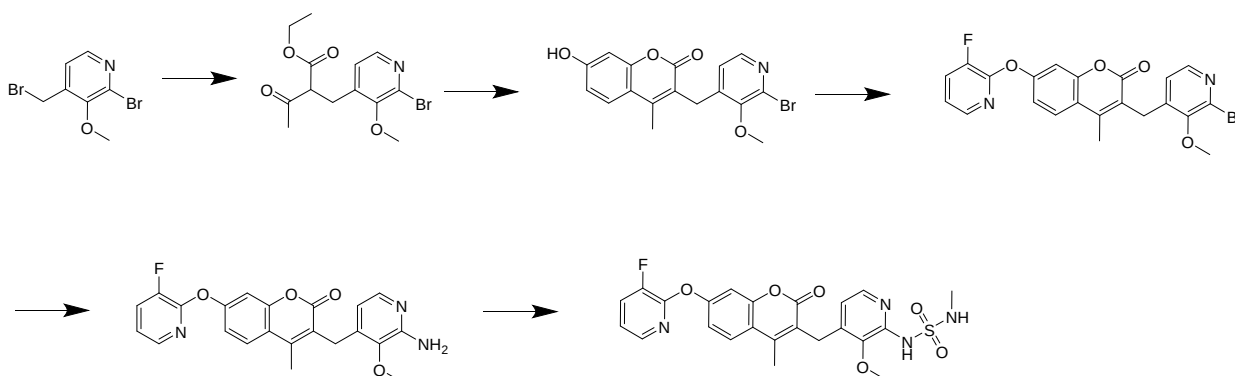
Etapas 1: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (0.1 g, 333.02 μmol) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (274.8 mg, 1.7 mmol) en DMSO (5 mL) se le agregó CsF (758.8 mg, 5.00 mmol, 184.2 μL) y Et_3N (269.6 mg, 2.7 mmol, 370.8 μL) a 25 °C. La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se mezcló con otros 5 lotes (preparados a partir de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (0.1 g x5, 333.02 x5 μmol). El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (MeOH en DCM= 0-10 %) para proporcionar 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (220 mg, 572.34 μmol) como un sólido amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.82 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -142.83.

Etapas 2: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (100 mg, 260.16 μmol) en DCM (2 mL) se le agregó MsCl (160.0 mg, 1.40 mmol, 108.11 μL), Py (102.89 mg, 1.30 mmol, 104.99 μL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Se agregó H_2O (20 mL) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (petróleo en EtOAc= 0-50 %) y mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C_{18} 150 x 25mm x 5 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B%: 17 %-47 %, 10 min) para proporcionar N-[3-fluoro-4-[[4-metil-2-oxo-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-3-il]metil]-2-piridil]metanosulfonamida (3.1 mg, 6.70 μmol) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.15 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -137.485; **LCMS** R_t = 0.347 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.0, encontrado 463.2; **HPLC** R_t = 1.595 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 100 %.

Ejemplo 64: Ver ejemplo 51 experimentales etapa 6

Ejemplo 65: Ver ejemplo 53 experimental

Ejemplo 66: 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-[[3-metoxi-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona



Etapa 1: A una solución de 3-oxobutanoato de etilo (1.02 g, 7.83 mmol, 991.34 μ L) en THF (10 mL) se le agregó NaH (313.23 mg, 7.83 mmol) a 0 °C en N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min bajo N_2 . La 2-bromo-4-(bromometil)-3-metoxi-piridina (2 g, 7.12 mmol, 1805517-72-9) en THF (10 mL) se agregó a la mezcla anterior por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL). Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-30 %) para proporcionar 2-[(2-bromo-3-metoxi-4-piridil)metil]-3-oxo-butanoato de etilo (1.5 g, 4.54 mmol) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.25-3.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (t, J = 5.2 Hz, 3H).

Etapa 2: A una solución de 2-[(2-bromo-3-metoxi-4-piridil)metil]-3-oxo-butanoato de etilo (1.4 g, 4.24 mmol) en ácido metanosulfónico (12.55 g, 130.62 mmol, 9.33 mL) se le agregaron benceno-1,3-diol (513.58 mg, 4.66 mmol, 778.15 μ L) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se ajustó a pH = 7 mediante $NH_3.MeOH$ (7M) y se concentró. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-40 %) para proporcionar 3-[(2-bromo-3-metoxi-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (470 mg, 1,25 mmol) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

Etapa 3: A una solución de 3-[(2-bromo-3-metoxi-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (470 mg, 1,25 mmol) en DMF (5 mL) se le agregaron 2,3-difluoropiridina (143.77 mg, 1,25 mmol), TEA (442.47 mg, 4.37 mmol, 608.62 μ L) y CsF (284.66 mg, 1.87 mmol, 69.18 μ L). La mezcla se agitó a 130 °C durante 16 h. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-50 %) para proporcionar 3-[(2-bromo-

3-metoxi-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (350 mg, 742.67 μmol) como un aceite amarillo. LCMS R_t = 2.172 min en cromatografía de 3 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{FO}_4\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.0, encontrado 471.1.

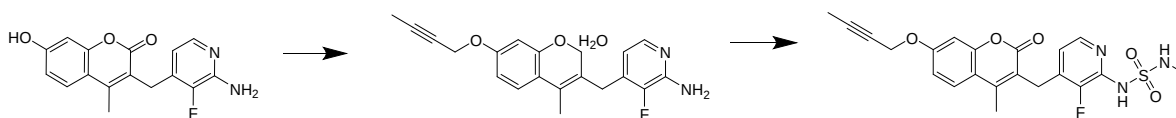
Etapla 4a: A una solución de 3-[(2-bromo-3-metoxi-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (320 mg, 679.01 μmol) en tolueno (5 mL) se le agregaron difenilmetanimina (147.67 mg, 814.81 μmol , 136.73 μl), [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxi-paladio;(5-difenilfosfanil-9,9-dimetil-xanten-4-il)-difenil-fosfano (96.59 mg, 101.85 μmol) y Cs_2CO_3 (663.70 mg, 2.04 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-80 %) para proporcionar 3-[[2-(benzhidrilidenamino)-3-metoxi-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 524.85 μmol), que se utilizó en la siguiente etapa. LCMS R_t = 0.642 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{FO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 572.2, encontrado 572.2.

Etapla 4b: Se agitó una solución de 3-[[2-(benzhidrilidenamino)-3-metoxi-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 524.85 μmol) en HCl/MeOH (4 M, 4 mL) a 25 °C durante 18 h. La mezcla se neutralizó con NH_3 . MeOH (7 M, 10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo = 0-100 %) para proporcionar 3-[(2-amino-3-metoxi-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (150 mg, 368.19 μmol). LCMS R_t = 0.482 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{FO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.1, encontrado 408.2.

Etapla 5: A una solución de 3-[(2-amino-3-metoxi-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (40 mg, 98.19 μmol) en MeCN (0.5 mL) se le agregó cloruro de sulfamoilo (56.72 mg, 490.93 μmol) y Py (77.66 mg, 981.85 μmol , 79.25 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 μm ; fase móvil: [agua ($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; gradiente: 42 %-72 % B durante 7 min) para proporcionar 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-[[3-metoxi-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona (1.2 mg, 2.40 μmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.98 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -138.47 ppm. LCMS R_t = 0.869 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{FO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501.1, encontrado 501.1.

Ejemplo 67: [Se omite intencionadamente el ejemplo 67]

Ejemplo 68: 7-but-2-inoxi-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona

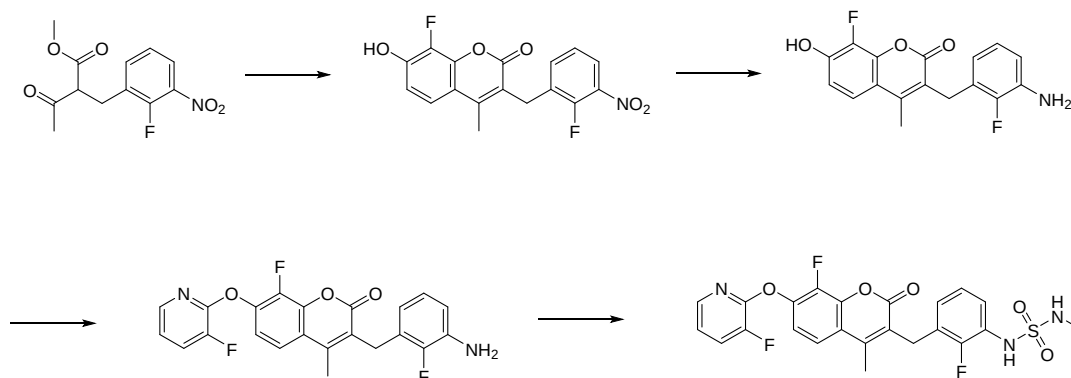


Etapla 1: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (100

mg, 333.02 μmol , síntesis descrita en el documento WO2013035754) y Cs_2CO_3 (325.51 mg, 999.05 μmol) en DMF (1 mL) se le agregó 1-bromobut-2-ino (44.29 mg, 333.02 μmol , 29.16 μL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N_2 . A la mezcla se le añadió H_2O (20 mL), se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-but-2-inoxi-4-metil-cromen-2-ona (100 mg, 283.80 μmol), que se utilizó en la siguiente etapa directamente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.68 (d, J =5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 6.55-6.45 (m, 1H), 4.80-4.65 (m, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -145.270.

Etapla 2: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-but-2-inoxi-4-metil-cromen-2-ona (100 mg, 283.80 μmol) y Py (448.97 mg, 5.68 mmol, 458.14 μL) en ACN (1 mL) se le agregó cloruro de N-metilsulfamoilo (367.71 mg, 2.84 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se concentró. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 80x40mmx3 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 35 %-65 % B durante 7 min) para dar 7-but-2-inoxi-3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona (14 mg, 31.43 μmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.92 (d, J =5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.72 (q, J =2.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.86 (t, J =2.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3) δ = -142.597. LCMS R_t = 0.796 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.1, encontrado 446.0.

Ejemplo 69: 8-fluoro-3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



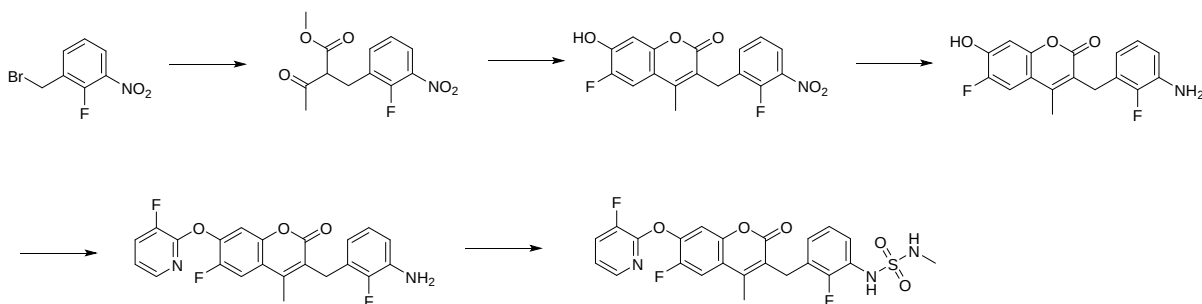
Etapla 1: A una solución de 2-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-3-oxo-butanoato de metilo (1.6 g, 5.94 mmol, 946130-07-0) en ácido metanosulfónico (12.96 g, 134.85 mmol, 9.60 mL) se le agregó 2-fluorobenceno-1,3-diol (837.43 mg, 6.54 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó mediante sat. de NaHCO_3 (20 mL). Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró mediante EtOAc (20 mL) para proporcionar 8-fluoro-3-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1.5 g, 3.46 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Etapla 2: A una solución de 8-fluoro-3-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1.5 g, 4.32 mmol) en EtOH (10 mL) y H₂O (2 mL) se le agregaron Fe (1.21 g, 21.60 mmol) y AcOH (337.50 mg, 5.62 mmol, 321.43 μ L). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó a pH = 7 mediante solución sat. NaHCO₃ (20 mL). Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se trituró con EtOAc (20 mL) para proporcionar 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-8-fluoro-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1 g, 2.52 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 6.27-6.16 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.17 (s, 3H).

Etapla 3: A una mezcla de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-8-fluoro-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1 g, 2.52 mmol, 80 % de pureza) en DMF (10 mL) se le agregó CsF (574.51 mg, 3.78 mmol, 139.61 μ L) y TEA (765.41 mg, 7.56 mmol, 1.05 mL). A continuación, se agregó 2,3-difluoropiridina (1.45 g, 12.61 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 h. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (20 mL). Se obtuvo 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-8-fluoro-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (1.04 g, 2.52 mmol) como un sólido amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS *R*_t = 0.896 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₂H₁₆N₂F₃O₃ [M+H]⁺ 413.1, encontrado 413.1

Etapla 4: A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-8-fluoro-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 727.52 μ mol) en MeCN (2.5 mL) se le agregaron Py (575.47 mg, 7.28 mmol, 587.21 μ L) y cloruro de N-metilsulfamoilo (565.57 mg, 4.37 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 80 x 40mm x 3 μ m; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 60 %-90 %, 7 min) y TLC preparativa (éter de petróleo: Acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 8-fluoro-3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (23.5 mg, 46.49 μ mol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ = 7.87 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CD₃CN) δ = -132.31, -139.78, -151.30. LCMS *R*_t = 0.887 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₃H₁₈N₃F₃O₅SNa [M+Na]⁺ 528.1, encontrado 528.0.

Ejemplo 70: 6-fluoro-3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



Etapla 1: Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL equipado con termómetro se cargó con una solución de 3-oxobutanoato de metilo (2.98 g, 25.64 mmol, 2.76 mL) en THF (7 mL). El matraz se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces. A continuación, se agregó NaH (1.03 g, 25.64 mmol, 60 % de pureza) en porciones en N_2 a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Luego, la mezcla se agregó por goteo a una solución de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitro-benceno (5 g, 21.37 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C en 3 min en N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 1.5 h bajo N_2 . Se agregó solución saturada de NH_4Cl (40 ml) a la mezcla bajo N_2 . La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1° acetato de etilo en éter de petróleo = 0-15 %; 2° acetato de etilo en éter de petróleo = 0 %) para proporcionar 2-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-3-oxo-butanoatode metilo (3.6 g, 13.37 mmol). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.94-7.88 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $CDCl_3$) δ = -123.051. LCMS R_t = 0.865 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculado para $C_{12}H_{12}NaFNO_5$ $[M+Na]^+$ 292.1, encontrado 291.9.

Etapla 2: Se agregaron lentamente 2-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-3-oxo-butanoato de metilo (1.5 g, 5.57 mmol) y 4-fluorobenceno-1,3-diol (785.09 mg, 6.13 mmol) a ácido metanosulfónico (12.85 g, 133.72 mmol, 9.52 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó durante 5 h. Se agregó lentamente Na_2CO_3 (ac.) sat. a la mezcla hasta pH=8. La mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (10 mL x 3) y se secó al vacío. Se obtuvo 6-fluoro-3-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1.9 g, 5.47 mmol, 98.20 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 11.07 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $DMSO-d_6$) δ = -123.899, -139.284. LCMS R_t = 0.847 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $C_{17}H_{12}F_2NO_5$ $[M+H]^+$ 348.1, encontrado 348.0.

Etapla 3: A una solución de 6-fluoro-3-[(2-fluoro-3-nitro-fenil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1.9 g, 5.47 mmol) en EtOAc (10 mL) y EtOH (10 mL) se le agregó $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (6.17 g, 27.36 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar EtOH y EtOAc. Se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla hasta pH=9. La mezcla se filtró y la torta de filtro se disolvió en DCM (40 mL) y MeOH (4 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con DCM (10 mL)

para proporcionar 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (1.3 g, 4.10 mmol, 74.89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 11.00 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.7 (t, J = 6 Hz 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

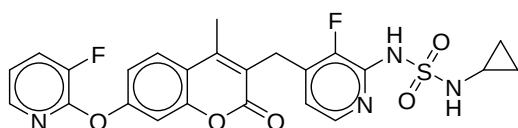
^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -139.444, -139.851. LCMS R_t = 0.767 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.1, encontrado 317.9.

Etapas 4: A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (800 mg, 2.52 mmol) en DMF (8 mL) se le agregó CsF (574.51 mg, 3.78 mmol, 139.44 μL), TEA (765.41 mg, 7.56 mmol, 1.05 mL) y 2,3-difluoropiridina (1.45 g, 12.61 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 h. La mezcla se mezcló con otros dos lotes preparados a partir de 100 mg y 400 mg de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona. La mezcla se concentró. El residuo se trituró con H_2O (20 mL) para dar 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (1.3 g, 3.15 mmol).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.94-7.86 (m, 3H), 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.10 (br s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -132.551, -138.564, -139.726. LCMS R_t = 0.891 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.1, encontrado 413.2.

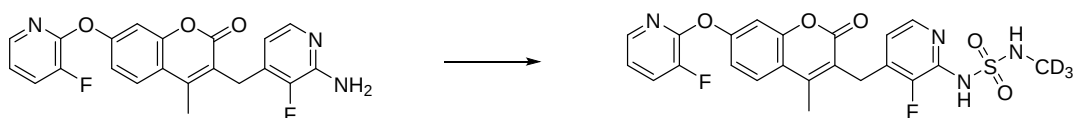
Etapas 5: A una solución de 3-[(3-amino-2-fluoro-fenil)metil]-6-fluoro-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 727.52 μmol) en MeCN (3 mL) se le agregó Py (575.47 mg, 7.28 mmol, 587.21 μL) y cloruro de N-metilsulfamoilo (565.57 mg, 4.37 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 80 x 40mm x 3 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4\text{HCO}_3$)-ACN]; B%: 54 %-84 %, 7 min) para dar 6-fluoro-3-[[2-fluoro-3-(metilsulfamoilamino)fenil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (128.9 mg, 255.01 μmol). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10-6.91 (m, 3H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.76 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (376.5MHz, CDCl_3) δ = -130.545, -134.583, -137.216 LCMS R_t = 0.826 min 1.5 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506.1, encontrado 506.1.

Ejemplo 71:



El compuesto del título se sintetizó partiendo del intermedio A en las mismas condiciones que en el ejemplo 14.

Ejemplo 72: 3-[[2-(etilsulfamoilamino)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-

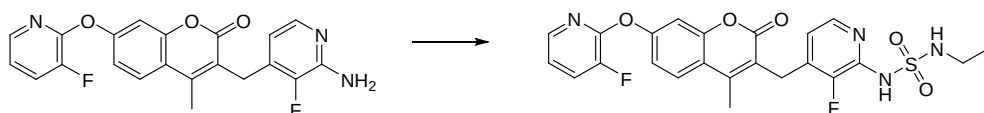
metil-cromen-2-ona

Solución 1: A una solución de cloruro de sulfurilo (1.91 g, 14.18 mmol, 1.42 mL) en ACN (10 mL) se le agregó trideuteriometanamina (1 g, 14.18 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. Se obtuvo cloruro de N-(trideuteriometil)sulfamoilo (1.8 g, 13.58 mmol) como un líquido incoloro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Solución 2: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (200 mg, 505.87 μ mol) en DMA (5 mL) se le agregó Py (400.14 mg, 5.06 mmol, 408.31 μ L).

Se agregó la Solución 2 a la Solución 1. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla. La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-PLC (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30mm x 5 μ m; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30 %-60 %, 7 min) para proporcionar la 7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-3-[[3-fluoro-2-(trideuteriometilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-cromen-2-ona (72.4 mg, 147.31 μ mol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.34 (br s, 1H), 8.06-7.84 (m, 4H), 7.38-7.19 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -137.476, 138.398 ppm. LCMS R_t = 1.127 min 3 min cromatografía, 10-80 CD, ESI calculada para C₂₂H₁₆D₃F₂N₄O₅S [M+H]⁺492.2 encontrado 492.1.

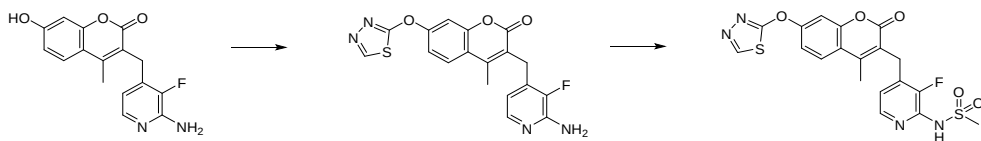
Ejemplo 73: 3-[[2-(etilsulfamoilamino)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona



A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (300 mg, 758.81 μ mol) en DMA (5 mL) se le agregó Py (600.22 mg, 7.59 mmol, 612.46 μ L). A continuación, se agregó la mezcla al cloruro de N-etilsulfamoilo (544.79 mg, 3.79 mmol) en ACN (2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua (10 mL), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0 % a 10 %) y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 x 30mm x 5 μ m; fase móvil: [agua(NH₃H₂O+NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 42 %-72 %, 7 min) para proporcionar la 3-[[2-(etilsulfamoilamino)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (110 mg, 218.91 μ mol). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.08 - 7.85 (m, 4H), 7.39-7.19 (m, 3H), 7.08 (br s, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.03-0.93 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -137.476, 138.509 ppm. LCMS R_t = 2.776 min 4 min cromatografía, 10-80 AB, ESI calculado para C₂₃H₂₁F₂N₄O₅S

[M+H]⁺503.1 encontrado 502.9.

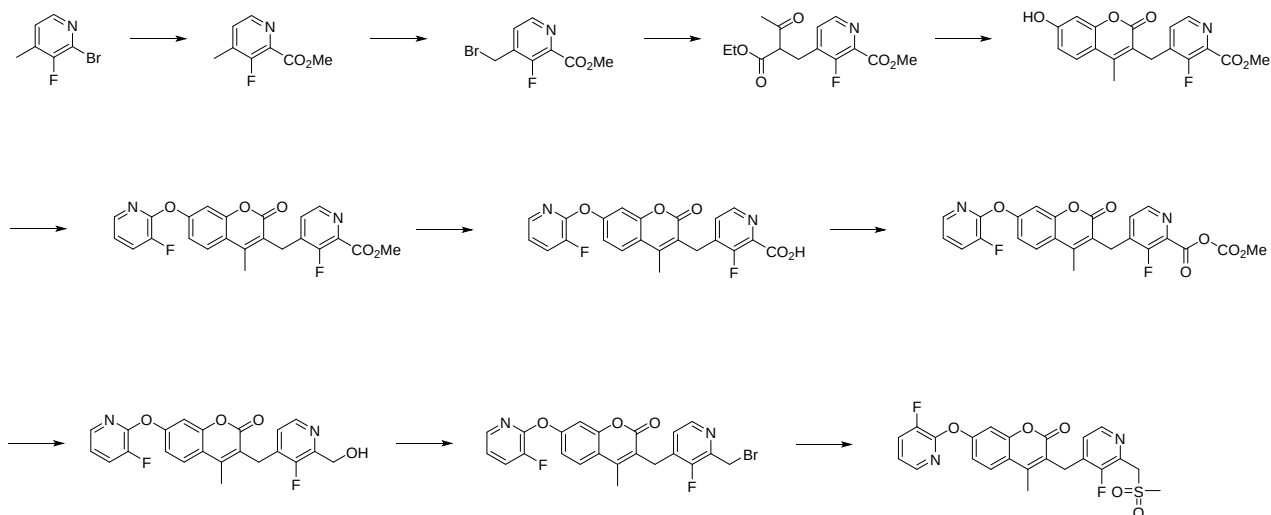
Ejemplo 74: N-[3-fluoro-4-[[4-metil-2-oxo-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-3-il]metil]-2-piridil]metanosulfonamida



Etapla 1: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (0.1 g, 333.02 μ mol) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (274.76 mg, 1.67 mmol) en DMSO (5 mL) se le agregaron CsF (758.78 mg, 5.00 mmol, 184.17 μ L) y Et₃N (269.58 mg, 2.66 mmol, 370.82 μ L) a 25 °C. La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se mezcló con otros 5 lotes (preparados a partir de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-7-hidroxi-4-metil-cromen-2-ona (0.1 g x5, 333.02 x5 μ mol). El bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (MeOH en DCM= 0-10 %) para proporcionar 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (220 mg, 572.34 μ mol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.82 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.60 (brs, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -142.826.

Etapla 2: A una solución de 3-[(2-amino-3-fluoro-4-piridil)metil]-4-metil-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-2-ona (100 mg, 260.16 μ mol) en DCM (2 mL) se le agregó MsCl (160.0 mg, 1.40 mmol, 108.11 μ L), Py (102.89 mg, 1.30 mmol, 104.99 μ L) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. Se agregó H₂O (20 mL) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (petróleo en EtOAc= 0-50 %) y mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C₁₈ 150 x 25mm x 5 μ m; fase móvil: [agua(NH₃H₂O)-ACN];B%: 17 %-47 %, 10 min) para proporcionar N-[3-fluoro-4-[[4-metil-2-oxo-7-(1,3,4-tiadiazol-2-iloxi)cromen-3-il]metil]-2-piridil]metanosulfonamida (3.1 mg, 6.70 μ mol, 2.58 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.15 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -137.485. LCMS R_t = 0.347 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₁₉H₁₆FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ 463.0, encontrado 463.2. HPLC R_t = 1.595 min en cromatografía de 4 min, 254 nm.

Ejemplo 75: 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfonilmetil)-4-piridil]metil]-7-[[3-fluoro-2-piridil]oxi]-4-metil-cromen-2-ona



Etapla 1: A una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-metil-piridina (25 g, 131.57 mmol) en MeOH (150 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl₂ (9.63 g, 13.16 mmol) y TEA (66.57 g, 657.85 mmol, 91.56 mL) bajo Ar. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó bajo CO (50 psi) a 80 °C durante 12 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo = 0-50 %) para proporcionar 3-fluoro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (3-fluoro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (19 g, 112.32 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.35 (d, J = 1.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -123.645. LCMS R_t = 0.255 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₈H₉FNO₂ [M+H]⁺ 170.1, encontrado 170.2.

Etapla 2: A una solución de 3-fluoro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (19 g, 112.32 mmol) en DCE (150 mL) se le agregaron NBS (29.99 g, 168.49 mmol) y AIBN (9.22 g, 56.16 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de 4-(bromometil)-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de metilo y 3-fluoro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo. El crudo se mezcló con otro lote preparado a partir de 3-fluoro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (19 g, 112.32 mmol). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC Triart C18 70*250mm*7um; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30 %-60 %, 15 min) para proporcionar 4-(bromometil)-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de metilo (14.5 g, 58.46 mmol) y 3-fluoro-4-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (18.8 g, 111.14 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -123.757. LCMS R_t = 0.304 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculado para C₈H₈BrFNO₂ [M+H]⁺ 250.0, encontrado 250.0.

Etapla 3: A una solución de NaH (2.81 g, 70.15 mmol, 60 % de pureza) en THF (130 mL) se le agregó 3-oxobutanoato de etilo (8.37 g, 64.30 mmol, 8.12 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h. A continuación, se añadió 4-(bromometil)-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de metilo (14.5 g, 58.46 mmol) a la mezcla anterior a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1.5 h.

La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (150 mL) a 0 °C, se extrajo con EtOAc (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (150 mL x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo en éter de petróleo =0-50 %) para proporcionar 4-(2-etoxicarbonil-3-oxo-butil)-3-fluoro-piridin-2-carboxilato de metilo (8 g, 26.91 mmol). LCMS R_t = 0.325 min 0.8 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para C₁₄H₁₇FNO₅, [M+H]⁺ 298.1, encontrado 298.4.

Etapa 4: A una solución de 4-(2-etoxicarbonil-3-oxo-butil)-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metilo (7.5 g, 25.23 mmol) en HClO₄ (122.700 g, 1.22 mol, 73.92 mL) se le agregó benceno-1,3-diol (4.17 g, 37.84 mmol, 6.31 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Se agregó agua (80 mL) y la mezcla se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida. 3-fluoro-4-[(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]piridin-2-carboxilato de metilo (8.02 g, 23.36 mmol), utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.50 (brs, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -125.505. LCMS R_t = 0.381 min 0.8 min cromatografía, 5-95AB, ESI calculada para C₁₈H₁₅FNO₅ [M+H]⁺ = 344.1, encontrado 344.3.

Etapa 5: A una solución de metil-3-fluoro-4-[(7-hidroxi-4-metil-2-oxo-cromen-3-il)metil]piridin-2-carboxilato (8.3 g, 24.18 mmol) y 2,3-difluoropiridina (6.96 g, 60.44 mmol) en DMF (80 mL) se le agregaron CsF (7.35 g, 48.35 mmol, 1.78mL) y K₂CO₃ (10.02 g, 72.53 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (80 mL). La suspensión se filtró y la torta de filtro se recristalizó con éter de petróleo (80 mL) para proporcionar 3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de metilo (8 g, 18.25 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04-7.78 (m, 4H), 7.50 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -125.316, -137.459. LCMS R_t = 0.455 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₃H₁₇F₂N₂O₅ [M+H]⁺ 439.1, encontrado 439.1.

Etapa 6: A una mezcla de 3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de metilo (1 g, 2.28 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (10 mL) se le agregó LiOH.H₂O (478.62 mg, 11.41 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH = 5 con HCl (1 M, 10 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-carboxílico (706 mg, 1.66 mmol), utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ = -126.189, -137.485. LCMS R_t = 0.407 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₂H₁₅F₂N₂O₅ [M+H]⁺ 425.0, encontrado 425.2.

Etapa 7: A una mezcla de ácido 3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-

il]metil]piridin-2-carboxílico (700 mg, 1.65 mmol) en THF (7 mL) se le agregó TEA (500.76 mg, 4.95 mmol, 688.80 mL) y carbonocloridato de metilo (290 mg, 3.07 mmol, 237.70 mL). La mezcla se agitó a -10 °C durante 0.5 horas. A la solución se le agregó TEA (500.76 mg, 4.95 mmol, 688.80 µL) y carbonocloridato de metilo (330 mg, 3.49 mmol, 270.49 µL). La mezcla se agitó a -10 °C durante 0.5 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se recogió para proporcionar 3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de metoxycarbonilo (700 mg, 1.45 mmol), usado sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.21-7.05 (m, 3H), 4.78-4.50 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -123.599, -136.312. LCMS Rt = 0.452 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₃H₁₇F₂N₂O₅ [M+H]⁺ 439.1, encontrado 439.2.

Etapla 8: A una solución de 3-fluoro-4-[[7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-2-oxo-cromen-3-il]metil]piridin-2-carboxilato de metoxycarbonilo (700 mg, 1.45 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (1 mL) se le agregaron y NaBH₄ (310 mg, 8.19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano : Metanol=20/1 a 10/1) para proporcionar 3-[[3-fluoro-2-(hidroximetil)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (500 mg, 1.22 mmol). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 2.4, 6.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃) δ = -132.336, -137.432 LCMS Rt = 0.371 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₂H₁₇F₂N₂O₄ [M+H]⁺ 411.1, encontrado 411.1.

Etapla 9: A una solución de 3-[[3-fluoro-2-(hidroximetil)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (500 mg, 1.22 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó PBr₃ (170.00 mg, 628.03 µmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se agregó a la mezcla de NaHCO₃ saturado (2 mL) y agua (2 mL) por goteo, se diluyó con CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla resultante se separó. La fase acuosa se basificó a pH ~9 con NaHCO₃ saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (2 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc=1:1) para dar 3-[[2-(bromometil)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (150 mg, 316.95 µmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21-7.06 (m, 4H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). LCMS Rt = 0.487 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para C₂₂H₁₆BrF₂N₂O₃ [M+H]⁺ 473.0, encontrado 473.0.

Etapla 10: A una solución de 3-[[2-(bromometil)-3-fluoro-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metil-cromen-2-ona (75 mg, 158.47 µmol) en DMF (10 mL) se le agregaron NaSO₂Me (19.41 mg,

190.17 μmol) y TBAI (27.75 mg, 75.13 μmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 7 h. La mezcla se vertió en agua (2 ml) a 0°C. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , EtOAc) para proporcionar 3-[[3-fluoro-2-(metilsulfonilmetil)-4-piridil]metil]-7-[(3-fluoro-2-piridil)oxi]-4-metilcromen-2-ona (26 mg, 55.03 μmol). **^1H NMR** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.35-7.19 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). **^{19}F NMR** (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -127.841, -137.440. **LCMS** R_t = 0.399 min en cromatografía de 0.8 min, 5-95AB, ESI calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.1, encontrado 473.0. **HPLC** R_t = 1.170 min en cromatografía de 4 min, 254 nm, pureza 98.429 %.

Ensayos biológicos

Ejemplo 76: Coeficiente de pERK

pERK: Detección de pERK Thr202/Tyr204

A549 cultivado en F-12K/FBS al 10 % se sembraron a 10000 células/pocillo, y HCT116 cultivado en McCoy's 5A /FBS al 10 % se sembraron a 15000 células/pocillo en placas de 384 pocillos de Corning, respectivamente. Las células se incubaron durante la noche en una incubadora TC. Los compuestos se diluyeron en serie y se añadieron a las células durante 2 h en una incubadora TC. Luego, las células se lisaron de acuerdo con el protocolo de fabricación (Cisbio CAT #:64AERPEG). El lisado celular se mezcló con solución de anticuerpo fosfo-ERK (Thr202/Tyr204) a 5:1 (v:v). La mezcla de lisado y anticuerpo se incubó durante la noche a temperatura ambiente. La señal HTRF se leyó a dos longitudes de onda diferentes (665 nm y 620 nm) en un lector HTRF compatible. La emisión de luz por el aceptor será proporcional al nivel de interacción que se puede representar, ya que se representan los valores del % de inhibición para los compuestos probados y la concentración del compuesto requerida para el 50 % de inhibición (IC_{50}) se determina con una ecuación de respuesta a la dosis logística de cuatro parámetros.

La determinación de pMEK IC_{50} s

Las células A549 se cultivaron en medio F12K/ FBS al 10 % (ATCC CAT#21127022) y se sembraron a 10000 células/pocillo y las células HCT116 se cultivaron en medio McCoy 5A/FBS al 10 % (Gibco Cat# 30-2007) se sembraron a 15000 células/pocillo en 384 microplacas (Corning CAT# 3765). Las células se incubaron durante la noche en una incubadora TC. Los compuestos se diluyeron en serie y se añadieron a las células durante 2 h en una incubadora TC. Al final de las 2 h, se añadió EGF (R&D Systems 236-EG-200) a una concentración final de EGF de 30 ng/ml y se incubó durante 15 min a 37 °C en una incubadora TC. Se realizó AlphaLisa (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Perkin Elmer CAT# ALPHA.SF ULTRA MEK1 PS218/222). El porcentaje (%) de inhibición a cada concentración de compuesto se calcula basándose en y con

respecto a la señal de AlphaLISA en los pocillos de control de HPE y ZPE contenidos dentro de cada placa de ensayo. Los pocillos de control de ZPE contienen células y DMSO como 0 % de inhibición, y los pocillos de control de HPE solo contienen células y compuesto de control (Sellekchem Staurosporin CAT #S1421) como 100 % de inhibición. Se representan gráficamente las concentraciones y los valores de % de inhibición para los compuestos ensayados y se determina la concentración de compuesto requerida para el 50 % de inhibición (IC50) con una ecuación de respuesta a la dosis logística de cuatro parámetros.

Ensayo de brillo de titulación celular (CTG) HCT116 e IPC298

Tratamiento del compuesto

Se prepara una solución madre de 1000x compuestos de prueba (10 mM) y se realiza una dilución de 3 veces a partir de la concentración máxima (10 dosis). Se añaden 40 nl de compuestos en DMSO al 100 % a la placa de 384 pocillos. Todos los compuestos se diluyen en una concentración final de DMSO al 0.1 %. Incubar las placas durante 72 h (para ambas líneas celulares) a 37 °C.

Detección

1. Descongelar completamente los componentes del ensayo de viabilidad celular CellTiter Glo 2.0 en un baño de agua a 37 °C y equilibrar a temperatura ambiente antes de su uso.
3. Retirar la placa de las incubadoras y equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos.
4. Agregue 30 µL de reactivo CellTiter Glo 2.0 en cada pozo para ser detectado. Luego coloque las placas a temperatura ambiente durante 30 min seguido de lectura en EnVision.

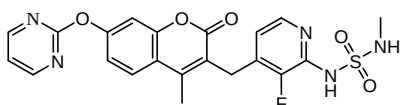
Procesamiento de datos

El porcentaje (%) de inhibición a cada concentración de compuesto se calcula en función de la señal en los pocillos de control negativo y positivo contenidos dentro de cada placa de ensayo. Se representan gráficamente las concentraciones y los valores de % de inhibición para los compuestos ensayados y se determina la concentración de compuesto requerida para el 50 % de inhibición (IC50) con una ecuación de respuesta a la dosis logística de cuatro parámetros.

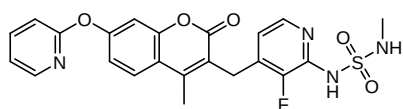
$$\% \text{ de crecimiento} = 100 \times [(X - \text{día 0}) / (\text{DMSO} - \text{día 0})]$$

Compuestos de referencia

Referencia 1:



Referencia 2:



Referencia 3:

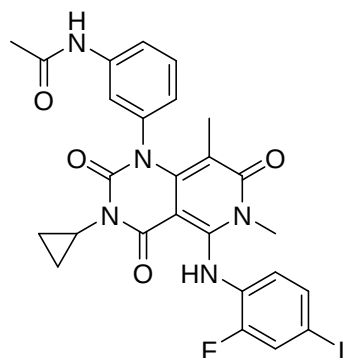


Tabla 1: Datos de ensayo celular

Ejemplo	pMEK IC50 (GMean), A549	pMEK IC50 (GMean) HCT116	pERK IC50 (GMean), A549	pERK IC50 (GMean), HCT116	CTG IC50 (nM) Línea celular: HCT116.20	CTG IC50 (nM) Línea celular: IPC298.2
1	A	A	A	A	B	
2	C	B	B	B		
3	A	A	A	A		
4	A	A	A	A		
5	A	A	A	A		
6	A	A	A			
7	A	A	A	A		
8	D	D	C	C		
9	A	A	A	A		
10	A	A				
11	A	A	A			
12	C		C	B		
13	B	B	B	B		
14	B	B	A	A		
15	B	B	A	A		
16	A	A	A	A		
17	D	D	C	C		
18	B	B	B	A		
19	A	A				

20	B	A	B	A		
21	A	A	A	A		
22	A	A	A	A		
23	A	A	A	A		
24	A	A	A	A		
25	A	A	A	A		
26	B	B	B	B		
27	B	A	A	A		
28	B	B	B	A		
30	A	A	A	A		
31	C	C	C	C		
32	A	A	A	A		
33	C	C	C	B		
34	C	C	C	B		
35	A	A	A	A	B	A
36	A	A	A	A		
37	A	A				
38	A	A				
39	B	B				
40	A	A				
41	A	B			D	
42	C	B				
43	B	C				
44	B	C				
45	A	B				
46	B	B	B	B		
47	B	B	A	B		
48	A	A	A	A	C	B
49	B	B				
50	A	A				
51	B	B				
52	B	B	A	A	D	B
53	B	B				
54	B	B			D	B
55	C	C				
56	B	B				
57	B	B				

58	B	B				
59	B	A			D	B
60	C	B				
61	B	B				
62	B	B				
63	B	B				
64	B	A	B	B		
65	B	B	A	A		
66						
67					D	>100.000
68					D	>100.000
69					B	A
70					B	A
71					C	A
72					B	A
73	A	A			C	A
74	A	A				
75	C	C			D	>100.000
Referencia 1	A	B	A	A	C	B
Referencia 2	A	A			C	A
Intermedio A	B	B	A	A		

Ejemplo 77: Penetración en el SNC

La capacidad de los compuestos de la invención para penetrar la barrera hematoencefálica en ratas SD se determinó evaluando la concentración total en cerebro en estado estacionario/concentración total en plasma en estado estacionario (K_p); y la concentración no unida en cerebro en estado estacionario/concentración no unida en plasma en estado estacionario ($K_{p_{uu}}$). Ver Investigación Farmacéutica volumen 39, páginas 1321-1341 (2022) <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03246-6>. Los niveles de plasma, CSF y compuestos cerebrales se generaron mediante infusión intravenosa (IV) usando una bomba de jeringa Harvard (Bomba 11). Los parámetros de la bomba se ajustaron de acuerdo con el nivel de dosis y el peso del animal.

4.60 mm	0.333 mL/hr	0.5 mL	mL/hr
----------------	-------------	--------	-------

ID: Jeringa BD de 1 ml, ID= 4.60 mm; jeringa BD de 2 ml, ID= 8.75 mm. Por ejemplo, 250 g / rata, 0.333 mg/kg/h a 2 ml/kg, infusión 6 h:

Unidad= mL/hr

Volumen de dosis = $250 \times 2 / 1000 = 0.5$ mL

Tasa = $0.5 \text{ mL} / 6 \text{ hr} = 0.0833 \text{ mL/hr}$

Los compuestos se dosificaron a 2 mg/kg en DMSO al 5 %, 95 % (HP-CD al 20 % en agua) IV y se tomaron muestras a las 6 horas después de la administración en plasma, cerebro y CSF. Los estudios se realizaron por triplicado.

Muestreo de sangre

Se recogió sangre mediante punción cardíaca en tubos de plástico que contenían EDTA-K₂ mediante punción cardíaca. La rata se sacrificó cortando el corazón antes de que se retirara el cerebro, para minimizar la contaminación de la sangre del tejido cerebral. La rata se decapitó y el cerebro se retiró del cráneo y se dividió a lo largo de la línea central. Luego se transfirió todo el cerebro a un tubo de plástico tarado y se agregaron 3 mL de agua/g de tejido cerebral. El cerebro se homogeneizó completamente con tejido

Procesamiento de muestras de plasma

Las muestras de sangre se centrifugaron a continuación a 4,000 g durante 5 minutos a 4 °C para obtener plasma.

Muestras de cerebro

Después de la homogeneización de las muestras de cerebro, se agregó agua purificada de acuerdo con la relación de peso del cerebro (g) a volumen de agua (mL) 1: 3. La concentración final es el valor detectado multiplicado por el factor de dilución.

Procesamiento y almacenamiento de muestras de CSF:

Las muestras de CSF se recolectaron en el punto de tiempo de 6 horas.

Las muestras de plasma, CSF y cerebro se analizaron para el artículo de prueba utilizando el método LC-MS/MS sin GLP. Las mediciones de unión en plasma y homogeneizado cerebral se realizaron usando un dispositivo de diálisis de equilibrio rápido. Se usó Phoenix WinNonlin u otro software similar para los cálculos farmacocinéticos.

Condiciones de MS/HPLC:

Instrumento: Shimadzu: (DGU-20A5R(C) AB API 5500+ instrumento LC/MS/MS (n.º de serie EX222101912)

Columna: Phenomenex Kinetex 2.6µ C18 100A (30*2.1 mm)

Fase móvil, A: Acetonitrilo al 5 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %)

Fase móvil, B: Acetonitrilo al 95 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %)

Cuantificación: Método Estándar Interno

Bioanálisis:

Para las muestras de plasma: 50 uL de muestra de plasma + 5 uL de solución blanco + 200 uL de acetonitrilo para PPE (extracción por precipitación de proteínas).

Para muestras de cerebro: Las muestras de cerebro se añadieron con agua en una relación de peso de cerebro (g) a volumen de agua (ml) de 1:3 para la homogeneización. 50 uL de muestra de cerebro + 5 uL de solución de blanco + 200 uL de acetonitrilo para PPE (extracción por precipitación de proteínas).

Para las muestras de líquido cefalorraquídeo: 10 uL de muestra de líquido cefalorraquídeo + 1 uL de solución blanco + 200 uL de acetonitrilo para PPE (extracción por precipitación de proteínas).

Los resultados se representan en la Tabla 2.

Tabla 2: Penetración del SNC y DMPK en ratas

	tiempo	C _{Plasma}	C _{cerebro}	f _u (plasma)	f _u (cerebro)	C _{Plasma} libre	C _{Cerebro} libre	C _{CSF}	K _p	K _{p,uu}
	h	(nM)	(nM)			(nM)	(nM)	(nM)		
Referencia 3	6	1413.33	143.87					1.23	0.11	
Referencia 1	6	5936.67	307.87	5.28 %	18.21 %	313.46	56.06	19.71	0.05	0.18
Referencia 2	6	2750.00	347.00	3.72 %	7.14 %	102.00	24.700	19.80	0.14	0.26
3	6	835.67	709.33	0.73 %	0.68 %	6.10	4.82	8.90	0.86	0.80
35	6	2468.33	585.33	0.81 %	3.79 %	19.99	22.18	15.00	0.28	1.29
36	6	2476.6	191.47	1.61 %	16.88	39.87	32.32	5.86	0.0	0.81

		7			%				8	
52	6	6370.0	498.93	0.65 %	4.07 %	41.40	20.31	25.7	0.0	0.49

C_{plasma} es la concentración plasmática; C_{cerebro} es la concentración cerebral; $f_{u(\text{plasma})}$ es la unión a proteínas plasmáticas, % no unido; $f_{u(\text{cerebro})}$ es la unión a proteínas cerebrales, % no unido; $C_{\text{plasma libre}}$ es la concentración plasmática no unida; $C_{\text{cerebro libre}}$ es la concentración cerebral no unida al plasma; C_{CSF} es la concentración total de CSF; K_p es el coeficiente de partición de la concentración cerebro-plasma; $K_{p, \text{uu}}$ es el coeficiente de partición cerebro-plasma no unido.

Ejemplo 78 – Penetración del SNC en ratones Balb/c portadores de tumores HCT116

El protocolo utilizado para determinar la penetración cerebral es similar al protocolo utilizado para determinar la penetración cerebral en el Ejemplo 67, y se utilizó en ratones Balb/c portadores de tumores HCT116, excepto que los ratones recibieron una dosis IV de 0.5 miligramos por kilogramo y se tomaron muestras a las 4 horas. Los resultados se representan en la Tabla 3.

Tabla 3 Penetración del SNC en ratones Balb/c portadores de tumor HCT116

Ejemplo	Alias	Tiempo	Conc. plasmática	Conc. cerebral	Conc. tumoral	Relación tumor/plasma	Proporción cerebro/plasma
		(h)	(nM)	(nM)	(nM)		
Referencia 1	VS-6766	4	913	44.9	392	0.4	0.105
35		4	123	84	140	1.1	0.7

Ejemplo 79: El compuesto 35 fue eficaz para inhibir el crecimiento de líneas celulares de cáncer múltiple

El compuesto 35 se probó contra 479 líneas celulares de cáncer para determinar su capacidad de inhibir el crecimiento celular.

Métodos y procedimientos experimentales

Siembra de células: Recoger las células del matraz en el medio de cultivo celular y luego contar el número de células. Diluir las células con medio de cultivo a la densidad deseada y se agregan 40 μL de suspensión celular en cada pocillo de la placa de cultivo celular de 384 pocillos. Cubra las placas con tapa y colóquelas a temperatura ambiente durante 30 minutos sin agitar y luego transfiera las placas a una incubadora de CO_2 al 5 % a 37°C durante la noche.

Preparación y tratamiento del compuesto: El compuesto 35 se disolvió en una solución madre de DMSO 1 mM para otros. Transferir 36 μL de solución madre a una placa de 384 pp. Realizar una dilución de 3 veces y 10 puntos mediante la transferencia de 12 μL de Compuesto 35 en 24 μL de

DMSO utilizando el manipulador de líquidos TECAN (EVO200). El DMSO se emplea como control negativo (control alto, HC) y la estaurosporina 1 μ M se emplea como control positivo (control bajo, LC). Las placas se centrifugan a temperatura ambiente a 1,000 RPM durante 1 minuto y se agitan en un agitador de placas durante 2 minutos. Transferir 40 nL del Compuesto 35 diluido de la placa fuente del compuesto a la placa celular, y las placas se centrifugan a temperatura ambiente a 1,000 RPM durante 1 minuto, luego transferir las placas a una incubadora de CO₂ al 5 % a 37 °C. De acuerdo con diferentes experimentos, después del tratamiento con el Compuesto 35 durante 3-7 días (seleccione la densidad adecuada y asegúrese de que el pliegue de proliferación sea superior a 2 veces para diferentes líneas celulares), realice la detección de CTG para las placas de tratamiento del compuesto como se describe en la sección "Detección".

Detección: Retirar la placa de las incubadoras y equilibrar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los reactivos CellTiter Glo se descongelan y se equilibran a temperatura ambiente antes del experimento. Agregue 40 μ L de reactivo CellTiter-Glo en cada pocillo para ser detectado (a 1:1 al medio de cultivo). Luego coloque las placas a temperatura ambiente durante 30 min seguido de lectura en EnVision.

Análisis de datos: La actividad de inhibición se calculó siguiendo la fórmula siguiente: $IC_{50} = 100 \times (Lectura_{HC} - Lectura_{Muestra}) / (Lectura_{HC} - Lectura_{LC})$. Calcular la IC_{50} ajustando la curva usando Xlfit (v5.3.1.3), ecuación 201: $Y = Inferior + (Superior - Inferior) / (1 + 10^{((LogIC_{50} - X) * HillSlope)})$.

De las líneas celulares ensayadas con el Compuesto 35, 255 tenían un IC_{50} de menos de 1 μ M. La Tabla 4 enumera las líneas celulares con un IC_{50} de menos de 10 nM; y la Tabla 5 enumera las líneas celulares con un IC_{50} de entre 10 nM y 1 μ M.

Tabla 4 **Líneas celulares ensayadas con el compuesto 35 y que tienen un IC_{50} menor de 10 nM**

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
RT-112/84	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	NF1 L790P K1823N
SCaBER	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma de células escamosas de vejiga	
KU1919	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	NF1 SPLICE_SITE; NRAS Q61R

CL-11	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS Q61H
LS513	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF E204L; KRAS G12D; RAF1 E478K
SW403	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G12V; MAPK1 G34C; PIK3CA Q546K
HT-29	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF V600E T119S; PIK3CA P449T
SW837	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR C186S R264G; KRAS G12C
SW1417	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF V600E
COLO 201	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF V600E
SW626	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G12V; KSR1 R881H
SW48	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	ARAF FRAME_SHIFT_DEL,p.R255fs; EGFR G674S; MAP2K1 Q56P H119Y D175G; PIK3CA G914R
SK-CO-1	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G12V; KSR1 G480D
SW620	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR C186S; KRAS G12V
SW1463	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G12C
GP2d	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF T529A; KRAS G12D; KSR2 Y714* T541A; NF1 F1457L; PIK3CA H1047L; PTEN

			E106G
MCF-10A	Mama	No-Canceroso	
DoTc2 4510	Cuello uterino	Carcinoma cervical mixto	
DBTRG- 05MG	SNC/Cerebro	Glioma difuso	BRAF V600E
AGS	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	KRAS G12D; NF1 E1438G; PIK3CA E453K E545A
KYSE- 520	Esófago/estómago	Carcinoma esofágico escamocelular	
MP46	Ojo	Melanoma ocular	
HSC-2	Vías respiratorias y digestivas altas	Carcinoma escamocelular de vías respiratorias y digestivas altas	PIK3CA H1047R
FaDu	Vías respiratorias y digestivas altas	Carcinoma escamocelular de vías respiratorias y digestivas altas	RAF1 P614L
JHH-7	Hígado	Carcinoma hepatocelular	
Hep G2	Hígado	Hepatoblastoma	NRAS Q61L
NCI- H358	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EGFR C262R; KRAS G12C
NCIH234	Pulmón	Cáncer de	KRAS L19F; NF1 H31L; NRAS

7		pulmón células pequeñas	de no	Q61R
SK-MES-1	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	NF1 FRAME_SHIFT_INS,p.G849fs
RERF-LC-Ad2	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	KRAS G12V
SHP-77	Pulmón	Tumor neuroendocrino pulmonar		EGFR Q656R; KRAS G12V
NCI-H1944	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	KRAS G13D
H2405	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	BRAF FRAME_SHIFT_DEL,p.P490fs FRAME_SHIFT_DEL,p.L485fs; EGFR R264G
Calu-3	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	
LK	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	
NCI-H441	Pulmón	Cáncer pulmón	de de	KRAS G12V

		células pequeñas	no	
NCI-H1666	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	BRAF G466V
ChaGo-K-1	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	RAF1 V226I
NCI-H2087	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	BRAF L597V; KSR2 R823H S644R; NRAS Q61K; RAF1 Q335H
NCI-H727	Pulmón	Tumor neuroendocrino pulmonar		ARAF A285D; KRAS G12V
NCI-H292	Pulmón	Cáncer pulmón células pequeñas	de de no	
OCI-LY19	Linfoide	Linfoma Hodgkin	no	NRAS Q61K
RPMI 8226	Linfoide	Linfoma Hodgkin	no	EGFR T706I; KRAS G12A
RL	Linfoide	Linfoma Hodgkin	no	PTEN N276S T277A
OCI-LY10	Linfoide	Linfoma Hodgkin	no	
Kasumi-2	Linfoide	Leucemia/linfoma linfoblástico B		HRAS G13S; KRAS V14L; KSR2 L931Q; NF1 E1699D; PTEN

			D268E
SU-DHL-10	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	PTEN Y68H D162H
TF1	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NRAS Q61P
MV-4-11	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	
SET-2	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	MAP2K1 D136Y
THP-1	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NRAS G12D
SKM-1	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	KRAS K117N
CMK86	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	
KCL-22	Mieloide	Neoplasias mieloproliferativa s	KSR2 T525A; PIK3CA E545G
HL-60	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NRAS Q61L
NB4	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	KRAS A18D
EoL-1	Mieloide	Neoplasias mieloproliferativa s	
OCI-AML-3	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NRAS Q61L
PL-21	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	KRAS A146V

KU812	Mieloide	Neoplasias mieloproliferativas	PTEN D268E
KU812F	Mieloide	Neoplasias mieloproliferativas	PTEN D268E
OCI-AML2	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	RAF1 FRAME_SHIFT_INS,p.A118fs
KO52	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NRAS G13R; PTEN D268E
TYK-nu	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	EGFR IN_FRAME_DEL,p.157_163AG EENCQ>E; KSR2 E132K; NRAS Q61K G12D
RMG-I	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	
SNU-8	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	KRAS G12D
Hup-T4	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12V
SW1990	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12D
HPAC	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12D
T3M-4	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS Q61H
Capan 2	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	EGFR R264G; KRAS G12V
Hs 766T	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS Q61H

SK-N-AS	Sistema nervioso periférico	Neuroblastoma	NRAS Q61K
SK-N-SH	Sistema nervioso periférico	Neuroblastoma	ARAF R603S; KSR1 Q276K
SK-N-BE(2)	Sistema nervioso periférico	Neuroblastoma	NF1 N664fs
CHP-212	Sistema nervioso periférico	Neuroblastoma	NRAS Q61K
SK-MEL-3	Piel	Melanoma	BRAF V600E; EGFR R264G
A101D	Piel	Melanoma	BRAF V600E
Hs 294T	Piel	Melanoma	
HT-144	Piel	Melanoma	ARAF T181N; BRAF V600E
WM-266-4	Piel	Melanoma	BRAF V600D
SK-MEL-2	Piel	Melanoma	KSR2 P606L; NRAS Q61R
SK-MEL-28	Piel	Melanoma	BRAF V600E; EGFR P708S; PTEN T167A
SK-MEL-30	Piel	Melanoma	BRAF D287H E275K; NRAS Q61K
WM115	Piel	Melanoma	BRAF V600D
A375	Piel	Melanoma	BRAF V600E; NF1 K1290K; PTEN D268E
SK-MEL-1	Piel	Melanoma	BRAF V600E
MDA-MB-435	Piel	Melanoma	BRAF V600E

S			
Colo800	Piel	Melanoma	BRAF V600E
IPC-298	Piel	Melanoma	KSR1 P107S P477S; KSR2 P262L; NRAS Q61L
HT1080	Tejido blando	Fibrosarcoma	NRAS Q61K
RL95-2	Útero	Carcinoma endometrial	BRAF FRAME_SHIFT_DEL,p.P403fs; HRAS Q61H; PTEN M134I R173H; RAF1 R73*
KLE	Útero	Carcinoma endometrial	
HMVII	Vulva/Vagina	Melanoma mucoso de la vulva/vagina	BRAF G469V; KSR1 I52V; NRAS Q61K

Tabla 5 – Líneas de células cancerosas que muestran un IC₅₀ entre 10 nM y 1000 nM con el compuesto 35

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
HEC-6	Útero	Carcinoma endometrial	EGFR A244V; KRAS V160A; NF1 V728L; PIK3CA R108H IN_FRAME_DEL,p.CP420del; PTEN SPLICE_SITE, FRAME_SHIFT_DEL,p.V290fs
OS-RC-2	Riñón	Carcinoma de células renales	PTEN SPLICE_SITE,
TOV-112D	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	
NCCIT	Testículos	Tumor de células	PTEN R173P

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
		germinales no seminomatosas	
NCI-H596	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
NCI-H1563	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	PIK3CA E542K
NCI-H1355	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	ARAF A205D; EGFR Q1159H; KRAS G13C
HCC1954	Mama	Carcinoma ductal mamario in situ	PIK3CA H1047R
A549	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12S
NCI-H1993	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
NCI-H2110	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
COR-L311	Pulmón	Tumor neuroendocrino pulmonar	
SNU-387	Hígado	Carcinoma hepatocelular	NRAS Q61K
BV-173	Mieloide	Neoplasias	NF1 E445K

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
		mieloproliferativas	
Kelly	Sistema nervioso periférico	Neuroblastoma	
CHL1	Piel	Melanoma	EGFR C186S R264G V966M; MAPK3 I160V
NCI-H1048	Pulmón	Tumor neuroendocrino pulmonar	NRAS FRAME_SHIFT_DEL,p.T20fs; PIK3CA K111R H1047R
ZR-75-1	Mama	Carcinoma invasivo de mama	HRAS E162K; PTEN L108R
CCK-81	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	ARAF G163R T224M; BRAF S273N; EGFR Q363R Y1024C; KSR2 R102H; PIK3CA C420R C472Y
MDA-MB-468	Mama	Carcinoma invasivo de mama	PTEN SPLICE_SITE,
REC-1	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	
HT115	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF R354Q; KSR2 E25K; NF1 E595* R1241* D2524G; NRAS A91V; PIK3CA R88Q E321D R770Q
SK-OV-3	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	NF1 G1681C; PIK3CA H1047R
HS-SY-II	Tejido blando	Sarcoma sinovial	
SNU-81	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR K28N; KRAS A146T; NF1 R1362* SPLICE_SITE, L2734F; NRAS E132K; PIK3CA R770Q; PTEN R130Q R233Q D268E

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
			E299*
MFE-280	Útero	Carcinoma endometrial	PIK3CA H1047Y
RERF-LC-MS	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
G-401	Riñón	Cáncer rabdoide	
HEC-1-B	Útero	Carcinoma endometrial	BRAF R682Q; EGFR A819V; HRAS R123C; KRAS G12D; KSR1 H441R; KSR2 I801T; MAP2K2 S94L; PIK3CA G1049R
COV644	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	
NCI-H520	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
HCC4006	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EGFR IN_FRAME_DEL,p.ELR701del A705P
A431	Piel	Carcinoma cutáneo de células escamosas	KSR1 S807F
LS123	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR C262R; KRAS G12S
RT4	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	
NCI-N87	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
Capan 1	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12V
SK-LU-1	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12D
CFPAC1	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12V
PE/CA-PJ34	Vías respiratorias y digestivas altas	Carcinoma escamocelular de vías respiratorias y digestivas altas	
SCC-3	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	MAP2K1 E27K
RT-112	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	NF1 L790P K1823N
AM-38	SNC/Cerebro	Glioma difuso	BRAF V600E; KSR2 E132K
NCI-H1693	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
HS852T	Piel	Melanoma	NRAS G12V
Caco-2	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	
MDA-MB-453	Mama	Carcinoma invasivo de mama	PIK3CA H1047R; PTEN E307K
NCI-H1869	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
C-33A	Cuello uterino	Carcinoma cervical	ARAF FRAME_SHIFT_DEL,p.P8fs

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
		de células escamosas	T105I; BRAF A115V; KSR1 FRAME_SHIFT_DEL,p.D22fs; PIK3CA R88Q; PTEN R130* R233*
SNG-M	Útero	Carcinoma endometrial	KRAS G12V; KSR2 R643Q; MAP2K1 G80S; MAPK3 Q15P; PIK3CA R88Q; PTEN FRAME_SHIFT_DEL,p.K164fs FRAME_SHIFT_DEL,p.V290fs
Panc 03.27	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12V
HCC2218	Mama	Carcinoma ductal mamario in situ	BRAF E296K
NCI-H1568	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EGFR D1127N
U118MG	SNC/Cerebro	Glioma difuso	PTEN SPLICE_SITE,
MSTO 211H	Pleura	Mesotelioma pleural	
A-172	SNC/Cerebro	Glioma difuso	
NCI-H3122	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	NF1 I1803V
NCI-H23	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12C; KSR1 G623S
U-87 MG	SNC/Cerebro	Glioma difuso	NF1 SPLICE_SITE,p.K1423M; PTEN SPLICE_SITE,
PC-9	Pulmón	Cáncer de pulmón	EGFR

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
		de células no pequeñas	IN_FRAME_DEL,p.ELREA701del
RKN	Tejido blando	Leiomioma	KRAS G12V
SNU-213	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12V
MDA-MB-175VII (MDA-MB-175)	Mama	Carcinoma invasivo de mama	
RKO	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF V600E; KSR2 K648N; NF1 FRAME_SHIFT_DEL,p.Y628fs V2184A FRAME_SHIFT_DEL,p.N2320fs; PIK3CA H1047R
KMS-26	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	
MDA-MB-231	Mama	Carcinoma invasivo de mama	KRAS G13D; NF1 FRAME_SHIFT_INS,p.T467fs
CAL-62	Tiroides	Cáncer de tiroides anaplásico	KRAS G12R
LU99	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12C; PIK3CA T1025A
LS411N	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF V600E; EGFR Q441E E689* T895A; KSR2 I461V P277S; MAPK3 S172C; NF1 T2784I; PTEN FRAME_SHIFT_DEL,p.C105fs FRAME_SHIFT_DEL,p.K164fs
A4/Fuk	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	NF1 E1699D

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
ABC1	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	NF1 E1043*
OE33	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	KSR2 R255W
Hep 3B	Hígado	Carcinoma hepatocelular	
OVCAR8	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	KRAS P121H
LU65A	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12C
SUM185P E	Mama	Carcinoma invasivo de mama	PIK3CA H1047R
Yamato-SS	Tejido blando	Sarcoma sinovial	PIK3CA H1047R
CW2	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR V278I FRAME_SHIFT_DEL,p.G499fs FRAME_SHIFT_INS,p.G595fs E883G; KRAS P140H; KSR1 FRAME_SHIFT_DEL,p.P291fs; KSR2 FRAME_SHIFT_DEL,p.Q91fs; MAPK1 V214I; NF1 SPLICE_SITE, SPLICE_SITE, FRAME_SHIFT_INS,p.P2456fs P2659L; PIK3CA P283S; PTEN P38H
LoVo	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G13D; KSR1 FRAME_SHIFT_DEL,p.P291fs; NF1 R1674Q; RAF1

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
			SPLICE_SITE,p.G370del V98A
Kato-3	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	
HCT 116	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	ARAF FRAME_SHIFT_DEL,p.R255fs; KRAS G13D; KSR1 R226H; NF1 P388T; PIK3CA H1047R
143B	Hueso	Osteosarcoma	KRAS I187V A59T; KSR2 M925I; NF1 V689M
HCC1419	Mama	Carcinoma invasivo de mama	HRAS R128W
Panc 08.13	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12D
A-253	Vías respiratorias y digestivas altas	Carcinoma escamocelular de vías respiratorias y digestivas altas	
Hs746T	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	
Kasumi-1	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	
647 V	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	
MKN7	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	
JMSU-1	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	MAP2K2 Q38H

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
HCT-8	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	
NCI-H2122	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12C
HCC2935	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EGFR FRAME_SHIFT_DEL,p.E701fs FRAME_SHIFT_DEL,p.L702fs; PTEN L108R
SW 1088	SNC/Cerebro	Glioma difuso	
OE21	Esófago/estómago	Carcinoma esofágico escamocelular	KSR1 K860R; MAP2K2 SPLICE_SITE,p.M150T
LN-229	SNC/Cerebro	Glioma difuso	KSR2 R310W
NCI-H747	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR E237K; KRAS G13D
IMR-32	Sistema nervioso periférico	Neuroblastoma	NF1 SPLICE_SITE,p.R69G
LS1034	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS A146T
SW756	Cuello uterino	Carcinoma cervical de células escamosas	KRAS G12C; NF1 F2687I
AN3 CA	Útero	Carcinoma endometrial	ARAF FRAME_SHIFT_DEL,p.R255fs; HRAS F82L; MAPK3 P305S; PTEN FRAME_SHIFT_DEL,p.R130fs
Calu-6	Pulmón	Cáncer de pulmón	KRAS Q61K

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
		de células no pequeñas	
EBC-1	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
NCI-H1792	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12C
MOLM-13	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NF1 E1699D
NCI-H1573	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12A; KSR2 S641*
NCI-H322	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	NF1 S137F S139F
MKN-45	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	EGFR A1003V
NCI-H2009	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12A; MAP2K2 G21C
SNU-C1	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KSR2 R818Q; MAP2K1 F53L
NCI-H716	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	EGFR R264G; NF1 V2090L
SNU-878	Hígado	Carcinoma hepatocelular	
RBE	Tracto biliar	Neoplasia papilar	KRAS G12V

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
		intraductal del conducto biliar	
DV-90	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G13D; KSR2 R692W
NUGC-3	Esófago/estómago	Adenocarcinoma esofagogástrico	ARAF R279H
MOLP-8	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	NRAS Q61L; PTEN D115Y
SW780	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	
KP-2	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12R
KYSE-410	Esófago/estómago	Carcinoma esofágico escamocelular	KRAS G12C
K-562	Mieloide	Neoplasias mieloproliferativas	
OCI-AML5	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NF1 SPLICE_SITE,
NCI-H1648	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
MIA PaCa-2	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12C
P31/FUJ	Mieloide	Leucemia mieloide aguda	NRAS G12C; PTEN E7* FRAME_SHIFT_INS,p.R233fs R233G D268E

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
COR-L23	Pulmón	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	KRAS G12V; PIK3CA SPLICE_SITE,
RD	Tejido blando	Rabdomiosarcoma	NF1 E977*; NRAS Q61H
Bxpc-3	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	BRAF IN_FRAME_DEL,p.487_492VTAPTP >A
SW480	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G12V
A2058	Piel	Melanoma	BRAF V600E; MAP2K1 P124S; PTEN L112Q FRAME_SHIFT_DEL,p.V175fs
BFTC-905	Vejiga/tracto urinario	Carcinoma urotelial vesical	NRAS Q61L
SW1116	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS G12A
SUM149PT	Mama	Carcinoma invasivo de mama	NF1 Q1378*
SJSA-1	Hueso	Osteosarcoma	
SW948	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	KRAS Q61L; PIK3CA E542K
HCC1806	Mama	Carcinoma ductal mamario in situ	
Mino	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	NRAS G13D
HCC202	Mama	Carcinoma ductal mamario in situ	KSR2 P550R; NF1 SPLICE_SITE,; PIK3CA E545K L866F; RAF1 D186V

Línea de células	Linaje oncotree	Enfermedad primaria	Mutaciones
OV-90	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	BRAF IN_FRAME_DEL,p.NVTAP486del
92-1	Ojo	Melanoma ocular	RAF1 I154M
HPAF-II	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12D
OAW28	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	
KMM-1	Linfoide	Linfoma no Hodgkin	KRAS V9I; NF1 SPLICE_SITE,p.R1038S; NRAS G13D
COLO 205	Intestino	Adenocarcinoma colorrectal	BRAF V600E
HDQ-P1	Mama	Carcinoma invasivo de mama	
AsPC-1	Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	KRAS G12D; KSR2 FRAME_SHIFT_INS,p.T501fs
MeWo	Piel	Melanoma	KSR2 I267L; MAPK3 P178S; NF1 Q1336*
OVK18	Ovario/trompa de Falopio	Tumor epitelial ovárico	ARAF P260T; KRAS A59G; PTEN L25V FRAME_SHIFT_INS,p.E157fs FRAME_SHIFT_DEL,p.V290fs
HMC-1-8	Mama	Carcinoma invasivo de mama	ARAF E578D; KRAS G12V

La inhibición del crecimiento del Compuesto 35 se probó contra treinta y una células adicionales. Los resultados se representan en la Tabla 6. «A» indica un GI_{50} inferior a 10 nM; «B» indica un GI_{50} entre 10 nM y 1000 nM; y «C» indica un GI_{50} superior a 1000 nM.

Tabla 6 – Líneas celulares adicionales probadas contra el compuesto 35

Línea de células	Linaje	Mutación	GI ₅₀ (nM)
CL-11	CRC	KRAS Q61H	A
SK-MEL-2	Melanoma	NRAS Q61R	A
MM415	Melanoma	NRAS Q61L	A
Ipc-298	Melanoma	NRAS Q61L	A
Colo-792	Melanoma	NF1 X1236_splice	A
NCI-H1666	NSCLC	BRAF G466V (Clase III)	A
NCI-H508	CRC	BRAF G596R (Clase III)	A
PSN-1	PDAC	KRAS G12R	A
SK-MEL-30	Melanoma	NRAS Q61K	A
PANC02.13	PDAC	KRAS Q61R	A
SW626	Ovario	KRAS G12V	A
OV90	Ovario	BRAF indel(NVTAP) (Clase III)	A
NCI-H2405	NSCLC	BRAF indel(NVTAP) (Clase III)	A
NCI-H2347	NSCLC	NRAS Q61R	A
NCI-H1573	NSCLC	NRAS Q61K	A
NCI-H1395	NSCLC	BRAF G469A (Clase II)	B
MeWo	Melanoma	NF1 Q1336*	B
NCI-H1755	NSCLC	BRAF G469A (Clase II)	B
CAL-12T	NSCLC	BRAFG466V (Clase III)	B
HuP-T3	PDAC	KRAS G12R	B
HCC-15	NSCLC	NRAS Q61K	B
MM127	Melanoma	BRAFG464E BRAF E451K (Clase II), NRAS G13R	B
Mel-juso	Melanoma	NRAS Q61L	B
Caov3	Ovario	NF1 deficiente	B
U87MG	Glioblastoma	NF1 F1247Ifs*18	B
HS852T	Melanoma	NRAS G12V	B
SKOV3	Ovario	NF1 G1702C	B
EPLC-272H	NSCLC	NF1 E2608*	C
LCLC-103H	NSCLC	NF1 K918*, NF1 Q1835*	C
PA-1	Ovario	NRAS G12D	C

Ejemplo 80: El Compuesto 35 fue efectivo contra varios cánceres en estudios de xenoinjerto

Los ratones se inyectaron por vía subcutánea o intracraneal con células tumorales. Se usaron

células de cáncer colorrectal HCT116 (CRC KRAS G13D), células IPC-298 (Melanoma NRAS Q61L), células SK-MEL-2 (Melanoma NRAS Q61R) y células MeWo (MelanomaNF1 Q1336 *). El experimento se realizó dos veces con las células de cáncer colorrectal HCT116 (CRC KRAS G13D) y las células IPC-298 (Melanoma NRAS Q61L). Los ratones portadores de tumores se aleatorizaron en grupos de tratamiento una vez que se alcanzó el intervalo objetivo. Todos los tratamientos se administraron por vía oral (p.o.) una vez al día o dos veces al día durante la duración de los estudios individuales.

Muestreo para análisis farmacocinético/farmacodinámico:

Se recogieron sangre, tumores, tejido cerebral de tres animales cada uno de los grupos designados cuatro horas después de que los animales recibieran una única dosis, o en estado estacionario (d7 o d14). Se recogió el volumen sanguíneo completo mediante punción cardíaca terminal bajo anestesia con isoflurano, se procesó para plasma y en presencia de anticoagulante y se almacenó a -80 °C. El tejido y el tumor se congelaron instantáneamente, se almacenaron a -80 °C y posteriormente se analizaron para pERK o pMEK usando detección de inmunotransferencia, descubrimiento de mesoescala (MSD) y/o metodología de qPCR (DUSP6).

Análisis de datos

Los tumores se midieron usando calibradores o bioluminiscencia total del cerebro dos veces por semana, expresándose los datos como intervalo +/- intercuartílico medio o como gráficos individuales en días. La inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó como sigue: $\%TGI = 1 - (T/C) \times 100$, donde: T = volumen tumoral medio para un grupo de tratamiento o disminución de BLI (%) = $(1 - BLI_{tratamiento} / BLI_{control}) \times 100 \%$, donde el $BLI_{tratamiento}$ y el $BLI_{control}$ serán la BLI media en los grupos tratados y de control. Los resultados para cada experimento se representan en la Figura 1A, Figura 1B, Figura 2A, Figura 2B, Figura 3 y Figura 4.

Las Figuras 1A-1B muestran que el compuesto 35 es más eficaz que Tramatenib (administrado a 0.3 mpk QD) para reducir el crecimiento tumoral de la línea celular de cáncer colorrectal HCT116 (CRC KRAS G13D) a dosis de 3 mpk QD, 5 mpk QD y 1.5 mpk BID.

Las Figuras 2A-2B muestran que el compuesto 35 es más eficaz que Tramatenib (administrado a 0.3 mpk QD) para reducir el crecimiento tumoral de la línea celular IPC-298 (Melanoma NRAS Q61L) a dosis de 1.5 mpk BID, 0.5 mpk BID y 5 mpk QD.

La Figura 3 muestra que el compuesto 35 es más eficaz que Tramatenib (administrado a 0.3 mpk QD) en la reducción del crecimiento tumoral intracraneal de la línea celular SK-MEL-2 (Melanoma NRAS Q61R) a una dosis de 3 mpk QD.

La Figura 4 muestra que el compuesto 35 fue eficaz para reducir el crecimiento tumoral intracraneal de la línea celular MeWo (MelanomaNF1 Q1336 *) a dosis de 3 mpk QD, 1 mpk QD y 0.3 mpk QD.