

COMPUESTOS TRICÍCLICOS Y USOS DE LOS MISMOS

La presente solicitud reivindica las prioridades de la solicitud de patente china n.º 202210734328.0 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 27 de junio de 2022, la solicitud de patente china n.º 202211120467.0 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 15 de septiembre de 2022 y la solicitud de patente china n.º 202310135765.5 presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 20 de febrero de 2023, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente solicitud se refiere al campo de la tecnología médica, y específicamente a una clase de nuevos compuestos que tienen efectos inhibidores de MAT2A, y sus usos para tratar y prevenir enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por MAT2A, tales como tumores.

ANTECEDENTES

MAT2A, cuyo nombre completo es Metionina adenosiltransferasa 2A, también se conoce como Tipo Isoforma S-Adenosilmetionina Sintasa.

MAT2A se expresa en todos los tejidos, incluidos los tejidos de los eritrocitos, el cerebro, el hígado fetal, los riñones y el páncreas, pero es menos abundante en el tejido hepático adulto. Una mayor expresión de MAT2A y MAT2B provoca crecimiento, migración e invasión de células cancerosas. En general, una menor expresión de MAT2A y MAT2B conduce a un aumento de la apoptosis y una disminución del crecimiento, la migración y la metástasis de las células.

La MTAP es una metionina transferasa que puede catalizar la transferencia de adenosina y juega un papel importante en la síntesis de rescate de ATP. La deficiencia de MTAP representa aproximadamente el 15% de todos los tumores sólidos. La MTAP es deficiente en diversos grados en muchos tipos de tumores. La deficiencia de MTAP puede conducir a la acumulación de un sustrato de dicha enzima, la metiltioadenosina (MTA). El aumento de la concentración de MTA inhibe parcialmente la actividad de PRMT5, mientras

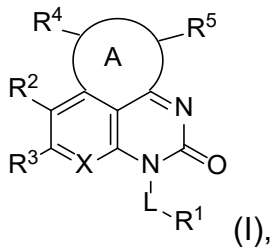
que otras metiltransferasas se ven relativamente poco afectadas. La inhibición de MAT2A dará como resultado una disminución del donante de metilo, S-adenosilmetionina (SAM), que es un sustrato de PRMT5, inhibiendo aún más PRMT5, afectando el empalme del ARNm de las células tumorales y causando daño al ADN. Por lo tanto, los inhibidores de MAT2A pueden beneficiar a los tumores con deficiencia de MTAP.

Existen varias patentes que divulgan inhibidores de MAT2A, como WO2018039972, WO2019191470, WO2020139991, WO2020139992, WO2020243376 y WO2020123395.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente solicitud proporciona un tipo de compuestos inhibidores de MAT2A que tienen estructuras novedosas, o un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y también proporciona un uso de dichos compuestos, o el tautómero, un estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de estos para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección mediada por MAT2A.

En concreto, **en un primer aspecto**, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula (I), o un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene las siguientes estructuras:



en donde,

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 5-12 miembros;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃₋₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido; en donde cada uno del carbociclilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^a;

L se selecciona del grupo que consiste en enlace, -O-, -S-, -alquilenos C₁₋₄-, -Oalquilenos C₁₋₄-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R^{a1})C(O)-, -C(O)N(R^{a1})- y -N(R^{a1})-; en donde el alquilenos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{a1};

R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{a1}, -W-SR^{a1}, -W-C(O)R^{a4}, -W-C(O)OR^{a1}, -W-OC(O)R^{a1}, -W-OC(O)OR^{a1}, -W-C(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-C(O)NR^{a2}OR^{a1}, -W-OC(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}C(O)R^{a4}, -W-NR^{a2}C(O)OR^{a1}, -W-NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-S(O)R^{a4}, -W-S(O)₂R^{a4}, -W-SO₂NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}, -W-OS(O)₂R^{a4}, -W-NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}, -W-OS(O)₂NR^{a2}R^{a3}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-16 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo;

R^{a1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 3-20 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo;

R^{a2} y R^{a3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en donde cada uno del alquilo y el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo; o cuando R^{a2} y R^{a3} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^{a2} y R^{a3}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterocicloalquilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-12 miembros;

R^{a4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclilo de 3-20 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, y halofenilo;

X es N o CR⁶;

cada uno de R², R³ y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SR^{b1}, -W-C(O)R^{b4}, -W-C(O)OR^{b1}, -W-

OC(O)R^{b1} , $-\text{W-OC(O)OR}^{b1}$, $-\text{W-C(O)NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $-\text{W-C(O)NR}^{b2}\text{OR}^{b1}$, $-\text{W-OC(O)NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $-\text{W-NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $-\text{W-NR}^{b2}\text{C(O)R}^{b4}$, $-\text{W-NR}^{b2}\text{C(O)OR}^{b1}$, $-\text{W-NR}^{b2}\text{C(O)NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $-\text{W-S(O)R}^{b4}$, $-\text{W-S(O)}_2\text{R}^{b4}$, $-\text{W-SO}_2\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $-\text{W-NR}^{b2}\text{S(O)}_2\text{R}^{b4}$, $-\text{W-OS(O)}_2\text{R}^{b4}$, $-\text{W-NR}^{b2}\text{S(O)}_2\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, $-\text{W-OS(O)}_2\text{NR}^{b2}\text{R}^{b3}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltiol C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-16 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-14} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y halofenilo;

R^{b1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo C_{6-14} , o heterociclilo de 3-20 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y halofenilo;

R^{b2} y R^{b3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , en donde cada uno del alquilo y el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y halofenilo; o cuando R^{b2} y R^{b3} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^{b2} y R^{b3} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman heterocicloalquilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-12 miembros;

R^{b4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-14} , o heterociclilo de 3-20 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y halofenilo;

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, oxima $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{W-OR}^{c1}$, $-\text{W-SR}^{c1}$, $-\text{W-C(O)R}^{c4}$, $-\text{W-C(O)OR}^{c1}$, $-\text{W-OC(O)R}^{c1}$, $-\text{W-OC(O)OR}^{c1}$, $-\text{W-C(O)NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W-C(O)NR}^{c2}\text{OR}^{c1}$, $-\text{W-OC(O)NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W-NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W-NR}^{c2}\text{C(O)R}^{c4}$, $-\text{W-NR}^{c2}\text{C(O)OR}^{c1}$, $-\text{W-NR}^{c2}\text{C(O)NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W-S(O)R}^{c4}$, $-\text{W-S(O)}_2\text{R}^{c4}$, $-\text{W-SO}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W-NR}^{c2}\text{S(O)}_2\text{R}^{c4}$, $-\text{W-}$

OS(O)₂R^{c4}, -W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}, -W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-16 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el haloalquilo, el haloalcoxi, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el heterociclilo, el arilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; o R⁴ y R⁵ están unidos al mismo átomo de anillo, a los átomos de anillo adyacentes, o a los átomos de anillo separados por un átomo, y R⁴ y R⁵, junto con el átomo o átomos de carbono y/o nitrógeno a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido; y el término "opcionalmente sustituido" significa que el hidrógeno del grupo sustituido no está sustituido o que uno o más sitios sustituibles del grupo sustituido están sustituidos independientemente por sustituyentes seleccionados entre R^c;

R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxima, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-OC(O)OR^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}, -W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}, -W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, -W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}, -W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-16 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo;

R^{c1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, o heterociclilo de 3-20 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo;

R^{c2} y R^{c3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en donde cada uno del alquilo y el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo; o cuando R^{c2} y R^{c3} están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^{c2} y R^{c3}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman

heterocicloalquilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-12 miembros;

5 R^{c4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, o heterociclilo de 3-20 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y
10 halofenilo;

W se selecciona del grupo que consiste en enlace, alquilenos C₁₋₃, alquilenos -OC₁₋₃ y alquilenos -SC₁₋₃, y el alquilenos está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂;

a menos que se indique lo contrario, el o los heteroátomos en el heterociclilo y el
15 heteroarilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de
20 5-10 miembros.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆, heteroarilo de 5-8 miembros y heterociclilo de 5-
25 10 miembros.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₅₋₁₀ y heterociclilo de 5-10 miembros.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo
30 que consiste en heterociclilo de 5-10 miembros.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-8 miembros.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-7 miembros, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de heteroátomos es 1 o
35

2.

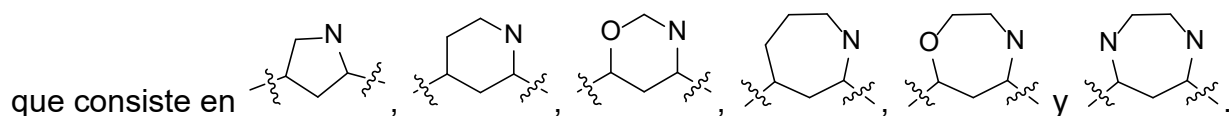
En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-6 miembros, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5-6 miembros, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, y el número de heteroátomos es 1 o 2.

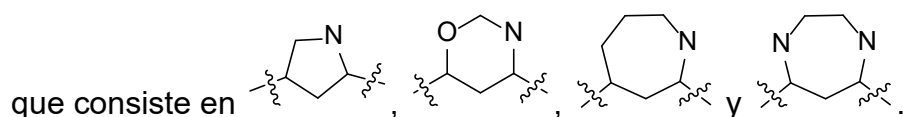
En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 5 miembros, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, y el número de heteroátomos es 1 o 2.

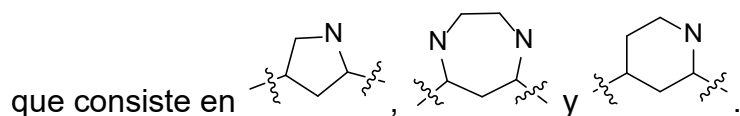
En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



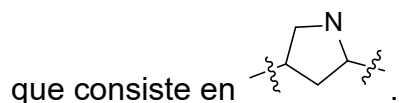
En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



En una modalidad preferida adicional, en donde X se selecciona del grupo que consiste en N y CH.

5 En una modalidad preferida adicional, en donde X se selecciona del grupo que consiste en N.

En una modalidad preferida adicional, en donde X se selecciona del grupo que consiste en CH.

10 En una modalidad preferida adicional, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{5-10} con puente, cicloalquilo C_{5-10} fusionado, espirocicloalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo monocíclico de 5-10 miembros, heterociclilo con puente de 5-10 miembros, heterociclilo fusionado de 5-10 miembros y heterociclilo espirocíclico de 5-10 miembros; en donde cada uno del cicloalquilo, el cicloalquilo con puente, el cicloalquilo fusionado, el espirocicloalquilo, el arilo, el heteroarilo, el heterociclilo monocíclico, el heterociclilo con puente, el heterociclilo fusionado y el heterociclilo espirocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más R^a .

20 En una modalidad preferida adicional, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{5-10} fusionado, espirocicloalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo monocíclico de 5-10 miembros, heterociclilo con puente de 5-10 miembros, heterociclilo fusionado de 5-10 miembros y heterociclilo espirocíclico de 5-10 miembros; en donde cada uno del cicloalquilo, el cicloalquilo fusionado, el espirocicloalquilo, el arilo, el heteroarilo, el heterociclilo monocíclico, el heterociclilo con puente, el heterociclilo fusionado y el heterociclilo espirocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más R^a .

30 En una modalidad preferida adicional, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo monocíclico de 5-10 miembros, heterociclilo con puente de 5-10 miembros, heterociclilo fusionado de 5-10 miembros y heterociclilo espirocíclico de 5-10 miembros; en donde cada uno del arilo, el heteroarilo, el heterociclilo monocíclico, el heterociclilo con puente, el heterociclilo fusionado y el heterociclilo espirocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más R^a .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^1 se selecciona del grupo que

consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-8 miembros, heterociclilo monocíclico de 5-8 miembros, heterociclilo con puente de 5-8 miembros, heterociclilo fusionado de 5-8 miembros y heterociclilo espirocíclico de 5-8 miembros; en donde cada uno del arilo, el heteroarilo, el heterociclilo monocíclico, el heterociclilo con puente, el heterociclilo fusionado y el heterociclilo espirocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más R^a.

En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: arilo C₆, heteroarilo de 5-8 miembros y heterociclilo monocíclico de 5-8 miembros; en donde cada uno del arilo, el heteroarilo y el heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más R^a.

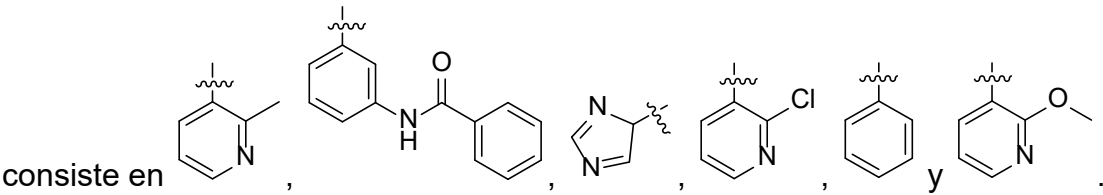
En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: arilo C₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterociclilo monocíclico de 5-6 miembros; en donde cada uno del arilo, el heteroarilo y el heterociclilo monocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más R^a, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en los siguientes grupos opcionalmente sustituidos: arilo C₆ y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del arilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^a, el o los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, y la cantidad de los heteroátomos es 1 o 2.

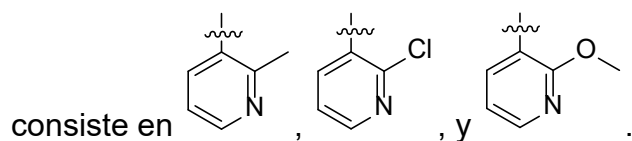
En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo e imidazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más R^a.

En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a.

En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que



En una modalidad preferida adicional, en donde R¹ se selecciona del grupo que



5 En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del grupo que consiste en enlace, -O-, -S-, -alquileo C₁₋₄ - y -Oalquileo C₁₋₄; en donde el alquileo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂.

10 En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del grupo que consiste en enlace, -O-, -S-, alquileo -C₁₋₂ y -O-alquileo C₁₋₂; en donde el alquileo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂.

15 En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del grupo que consiste en enlace, -O-, -S-, metileno y etileno; en donde el metileno o el etileno está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂.

20 En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del grupo que consiste en enlace, -O-, metileno y etileno.

En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del grupo que consiste en enlace y metileno.

25 En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del grupo que consiste en enlace.

30 En una modalidad preferida adicional, en donde R^a, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{a1}, -W-SR^{a1}, -W-C(O)R^{a4}, -W-C(O)OR^{a1}, -W-OC(O)R^{a1}, -W-C(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-OC(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}C(O)R^{a4}, -W-S(O)R^{a4}, -W-S(O)₂R^{a4}, -W-SO₂NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}, -W-OS(O)₂R^{a4}, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, y heteroarilo de 5-16
35 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alqueno, el alquino, el alcoxi, el alquiltiol, el

cicloalquilo, el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, fenilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆, halofenilo.

5 En una modalidad preferida adicional, en donde R^a, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{a1}, -W-SR^{a1}, -W-C(O)R^{a4}, -W-C(O)OR^{a1}, -W-OC(O)R^{a1}, -W-C(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}C(O)R^{a4}, -W-S(O)R^{a4}, -W-S(O)₂R^{a4}, -W-SO₂NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀,
10 heterociclilo de 5-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

15 En una modalidad preferida adicional, en donde R^a, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{a1}, -W-SR^{a1}, -W-C(O)R^{a4}, -W-C(O)OR^{a1}, -W-OC(O)R^{a1}, -W-C(O)NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}C(O)R^{a4}, -W-S(O)₂R^{a4}, -W-SO₂NR^{a2}R^{a3}, -W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}, alquilo C₁₋₆,
20 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo y el alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

25 En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -W-OR^{a1}, -W-SR^{a1}, -W-C(O)R^{a4}, -W-C(O)OR^{a1}, -W-OC(O)R^{a1}, -W-NR^{a2}C(O)R^{a4}, -alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -
30 NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -OH, -NH₂, -W-NR^{a2}C(O)R^{a4}, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente
35 sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ y haloalquilo C_{1-4} ; en donde el alquilo o el haloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más deuterio.

5

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$; en donde el alquilo o el haloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más deuterio.

10

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-NHC(O)R^{a4}$; en donde el alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más deuterio.

15

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en deuterio, F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, trifluoroetilo y $-NHC(O)$ -fenilo.

20

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en Cl, metilo, metoxi y $-NHC(O)$ -fenilo.

25

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en Cl, metilo y $-NHC(O)$ -fenilo.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

30

35

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a1} es, en cada aparición,

independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, o heterociclilo de 3-8 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆, o heterociclilo de 5-6 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, en donde cada uno del metilo, el etilo, el propilo, el metoxi, el etoxi y el propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde cada uno del metilo, el etilo y el propilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a2} y R^{a3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a2} y R^{a3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a2} y R^{a3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, en donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a2} y R^{a3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde cada uno del metilo, etilo y propilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆, o heterociclilo de 3-8 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆, en donde cada uno del alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropanilo, ciclobutanilo o fenilo; donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropanilo, ciclobutanilo y fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más
5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{a4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi o fenilo; donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi y fenilo está opcionalmente
10 sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SR^{b1}, -W-C(O)R^{b4}, -W-C(O)OR^{b1}, -W-OC(O)R^{b1}, -W-OC(O)OR^{b1}, -W-C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}, -W-NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}C(O)R^{b4}, -W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-S(O)R^{b4}, -W-S(O)₂R^{b4}, -W-SO₂NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}, -W-OS(O)₂R^{b4}, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi
15 C_{1-6} , alquiltiol C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-12} , heterociclilo de 3-6 miembros, y heteroarilo de 5-12 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el haloalquilo, el haloalcoxi, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
20 haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SR^{b1}, -W-C(O)R^{b4}, -W-C(O)OR^{b1}, -W-OC(O)R^{b1}, -W-OC(O)OR^{b1}, -W-C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}, -W-NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}C(O)R^{b4}, -W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-S(O)R^{b4}, -W-S(O)₂R^{b4}, -W-SO₂NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}, -W-OS(O)₂R^{b4}, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltiol C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-12} , heterociclilo de 5-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el haloalquilo, el haloalcoxi, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el heterociclilo y
30 el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ; el o los heteroátomos se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SO₂NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo C₆; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo y el arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, -W-SO₂NR^{b2}R^{b3} y -W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}; en donde cada uno del metilo, del etilo, del isopropilo, del metoxi, del etoxi y el propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, metilo, etilo, isopropilo, -SO₂NH₂ y -NHSO₂H.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SR^{b1}, -W-C(O)R^{b4}, -W-C(O)OR^{b1}, -W-OC(O)R^{b1}, -W-OC(O)OR^{b1}, -W-C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}, -W-NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}C(O)R^{b4}, -W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-S(O)R^{b4}, -W-S(O)₂R^{b4}, -W-SO₂NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}, -W-OS(O)₂R^{b4}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilotiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo de 3-6 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el haloalquilo, el haloalcoxi, el alcoxi, el alquilotiol, el cicloalquilo, el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

5

En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SR^{b1}, -W-C(O)R^{b4}, -W-C(O)OR^{b1}, -W-OC(O)R^{b1}, -W-OC(O)OR^{b1}, -W-C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}, -W-NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}C(O)R^{b4}, -W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-S(O)R^{b4}, -W-S(O)₂R^{b4}, -W-SO₂NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}, -W-OS(O)₂R^{b4}, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltiol C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
10
15
consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que
20
consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -W-OR^{b1}, -W-SR^{b1}, -W-C(O)R^{b4}, -W-C(O)OR^{b1}, -W-OC(O)R^{b1}, -W-C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}R^{b3}, -W-NR^{b2}C(O)R^{b4}, -W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}, -W-S(O)R^{b4}, -W-S(O)₂R^{b4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋, heterociclilo de 3-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, alcoxilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido
25
por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

30
En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi
35
C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, -CF₃, -CHF₂-CH₂, -CH₂FCH₃, -OCF₃ y ciclopropanilo.

5 En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en Cl y -CF₃.

En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

10 En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno.

En una modalidad preferida adicional, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en Cl.

15 En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
20 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo de 3-8 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
25 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

30 En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆, o heterociclilo de 5-6 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄,
35 alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, en donde cada uno del metilo, el etilo, el propilo, el metoxi, el etoxi y el propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino y alquilo C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde cada uno del metilo, el etilo y el propilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino y alquilo C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b2} y R^{b3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b2} y R^{b3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b2} y R^{b3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, en donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b2} y R^{b3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde cada uno del metilo, etilo y propilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo y alquilo C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_6-10 o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

5

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆, o heterociclilo de 3-8 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

10

15

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆, en donde cada uno del alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

20

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropanilo, ciclobutanilo o fenilo; donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropanilo, ciclobutanilo y fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

25

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{b4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi; en donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

30

En una modalidad preferida adicional, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-OC(O)OR^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}, -W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-

35

NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquenilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo de 4-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; o R⁴ y R⁵ están unidos al mismo átomo de anillo, a los átomos de anillo adyacentes, o a los átomos de anillo separados por un átomo, y R⁴ y R⁵, junto con el átomo o átomos de carbono y/o nitrógeno a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido; y el término "opcionalmente sustituido" significa que el hidrógeno del grupo sustituido no está sustituido o que uno o más sitios sustituibles del grupo sustituido están sustituidos independientemente por sustituyentes seleccionados de R^c.

En una modalidad preferida adicional, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-OC(O)OR^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}, -W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltiol C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; o R⁴ y R⁵ están unidos al mismo átomo de anillo, a los átomos de anillo adyacentes, o a los átomos de anillo separados por un átomo, y R⁴ y R⁵, junto con el átomo o átomos de carbono y/o nitrógeno a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₂ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido; y el término "opcionalmente sustituido" significa que el hidrógeno del grupo sustituido no está sustituido o que uno o más sitios sustituibles del grupo sustituido están sustituidos independientemente por sustituyentes seleccionados de R^c; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-

OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltiol C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, arilo C₆, heterociclilo de 4-10 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltiol C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, arilo C₆, heterociclilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el arilo, el heterociclilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R^c; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde cada uno del alquilo, el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; o R⁴ y R⁵, junto con el o los átomos de carbono y/o el o los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido; y el término "opcionalmente sustituido" significa que el hidrógeno en el grupo sustituido no está sustituido o uno o más sitios sustituibles del grupo sustituido están sustituidos independientemente por sustituyentes seleccionados de R^c; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo de 5-6 miembros;

en donde cada uno del alquilo, el cicloalquilo, el heterociclilo, el fenilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c ; o R^4 y R^5 , junto con el o los átomos de carbono y/o el o los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido y heterociclilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido; y el término "opcionalmente sustituido" significa que el hidrógeno en el grupo sustituido no está sustituido o uno o más sitios sustituibles del grupo sustituido están sustituidos independientemente por sustituyentes seleccionados de R^c ; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de los heteroátomos es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por R^c ; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde cada uno del alquilo, el cicloalquilo, el heterociclilo, el arilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c ; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o heterociclilo de 4-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por R^c ; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el cicloalquilo, el heterociclilo, el arilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c ; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o heterocicloalquilo de 4-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c ; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 9-10 miembros; en donde cada uno del alquilo, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el fenilo y el heteroarilo

está opcionalmente sustituido por uno o más R^c.

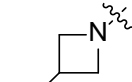
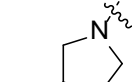
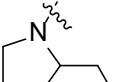
En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o heterocicloalquilo de 4-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alcoxi y el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, el cicloalquilo, el heterocicloalquilo, el fenilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c.

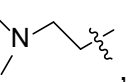
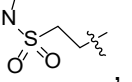
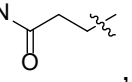
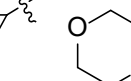
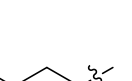
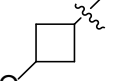
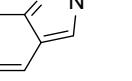
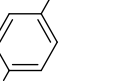
En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, azetidinilo o pirrolidinilo; en donde cada uno del metilo, el etilo, el propilo, el metoxi, el etoxi, el propoxi, el azetidinilo y el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidinilo, pirrolidinilo, fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo y benzopirazolilo; en donde cada uno de los grupos metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidinilo, pirrolidinilo, fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidilo y benzopirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, azetidinilo o pirrolidinilo; en donde cada uno del metilo, el etilo, el propilo, el metoxi, el etoxi, el propoxi, el azetidinilo y el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidinilo, pirrolidinilo, fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidilo; en donde cada uno de los grupos metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidinilo, pirrolidinilo, fenilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^c.

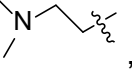
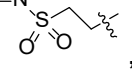
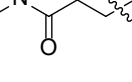
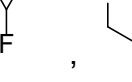
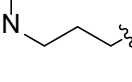
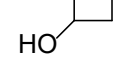
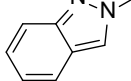
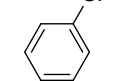
En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, azetidinilo o pirrolidinilo; en donde cada uno del metilo, el etilo, el propilo, el metoxi, el etoxi, el azetidinilo y el pirrolidinilo está opcionalmente sustituido

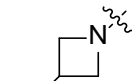
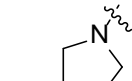
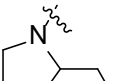
por uno o más R^c; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, -alquileo C₁₋₃ -C (O) NR^{c2}R^{c3}, -alquileo C₁₋₃ -NR^{c2}R^{c3}, -alquileo C₁₋₃ -SO₂NR^{c2}R^{c3}, -C (O) R^{c4}, -S (O)₂R^{c4}, metilo, etilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, fenilo, piridinilo y benzopirazolilo; en donde cada uno del metilo, el etilo, el fenilo, el ciclopropilo, el ciclobutilo, el fenilo, el piridinilo y el benzopirazolilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^c.

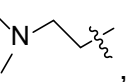
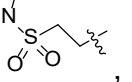
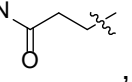
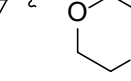
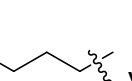
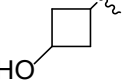
En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, metilo, HO-, HO- o ; y R⁵ se selecciona del grupo que

consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, benzoilo, -SO₂CH₃, , , , , , , ,  y .

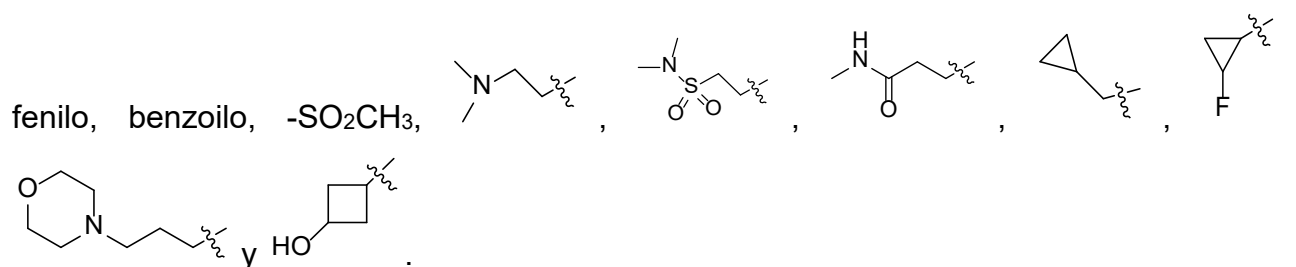
En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH o metilo; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, benzoilo, -

SO₂CH₃, , , , , , , ,  y .

En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, metilo, HO-, HO- o ; y R⁵ se selecciona del grupo que

consiste en hidrógeno, metilo, fenilo, benzoilo, -SO₂CH₃, , , , , ,  y .

En una modalidad preferida adicional, en donde R⁴ es hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH o metilo; y R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo,



En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo y heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R^c .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo y heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más de halógeno, $-\text{OH}$ y alquilo C_{1-4} .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo y heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en donde el fenilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más de $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{OH}$, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo; el o los heteroátomos en el heteroarilo se seleccionan de N, y el número del heteroátomo es 1, 2 o 3.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxima $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{W}-\text{OR}^{c1}$, $-\text{W}-\text{SR}^{c1}$, $-\text{W}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{W}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{c1}$, $-\text{W}-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{c1}$, $-\text{W}-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{c1}$, $-\text{W}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{OR}^{c1}$, $-\text{W}-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W}-\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W}-\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{W}-\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{c1}$, $-\text{W}-\text{NR}^{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W}-\text{S}(\text{O})\text{R}^{c4}$, $-\text{W}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{c4}$, $-\text{W}-\text{SO}_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W}-\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{c4}$, $-\text{W}-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{c4}$, $-\text{W}-\text{NR}^{c2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, $-\text{W}-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{c2}\text{R}^{c3}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltiol C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} , arilo C_{6-12} , heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-16 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el haloalquilo, el haloalcoxi, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-14} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y halofenilo.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona del grupo que

consiste en deuterio, halógeno, oxima, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-OC(O)OR^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}, -W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}, -W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, -W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}, -W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₂, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-16 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el haloalquilo, el haloalcoxi, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxima, -CN, -OH, -SH, -NO₂, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-OC(O)OR^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}, -W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}, -W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-S(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, -W-OS(O)₂R^{c4}, -W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}, -W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltiol C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros; en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi, alquiltiol, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo.

En una modalidad preferida adicional, en la que R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-8 miembros, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo de 5-8 miembros; en donde cada uno del alquilo, el alquenilo, el alquinilo, el alcoxi, el alquiltiol, el cicloalquilo, el cicloalquenilo, el heterociclilo y el heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₂, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -W-OR^{c1}, -W-SR^{c1}, -W-C(O)R^{c4}, -W-C(O)OR^{c1}, -W-OC(O)R^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}C(O)R^{c4}, -W-S(O)₂R^{c4}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, 5 cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo de 4-6 miembros, arilo C₆ y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada uno del alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltiol, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, oxima, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₂, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los 10 heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -W-OR^{c1}, -W- 15 C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3}, alquilo C₁₋₄ y heterociclilo de 4-8 miembros; en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

20 En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en deuterio, halógeno, -CN, -OH, -W-OR^{c1}, -W-C(O)NR^{c2}R^{c3}, -W-NR^{c2}R^{c3}, -W-SO₂NR^{c2}R^{c3} y heterociclilo de 4-8 miembros; en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del 25 grupo que consiste en deuterio, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona 30 independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₂-OH, -OH, -C(O)NH-CH₃, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, morfolinilo, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CH₂-OH, -OH, -C(O)NH-CH₃, - 35 N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂ y morfolinilo.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c1} es, en cada aparición,

independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo de 3-8 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆, o heterociclilo de 5-6 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, en donde cada uno del metilo, el etilo, el propilo, el metoxi, el etoxi y el propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c1} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde cada uno del metilo, el etilo y el propilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c2} y R^{c3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋

4 y haloalcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c2} y R^{c3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, en donde el alquilo o el alcoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c2} y R^{c3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi, en donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c2} y R^{c3} son, en cada aparición, independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo, en donde cada uno del metilo, etilo y propilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo y alquilo C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo de 3-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y halofenilo.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆, o heterociclilo de 3-8 miembros, en donde cada uno del alquilo, el alcoxi, el cicloalquilo, el arilo, y el heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; el o los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en O y N, y el número de los heteroátomos es 1 o 2.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo C₆, en donde cada uno del alquilo, alcoxi, cicloalquilo y arilo está opcionalmente sustituido por

uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropanilo, ciclobutanilo o fenilo; donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropanilo, ciclobutanilo y fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

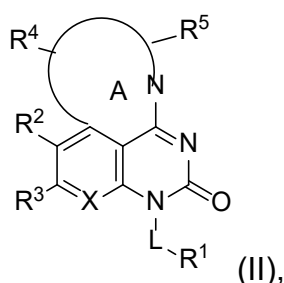
En una modalidad preferida adicional, en donde R^{c4} es, en cada aparición, independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi o propoxi; en donde cada uno del metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi y propoxi está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, deuterio, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En una modalidad preferida adicional, en donde W se selecciona del grupo que consiste en enlace y alquileo C₁₋₃; en donde el alquileo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂.

En una modalidad preferida adicional, en donde W se selecciona del grupo que consiste en enlace y alquileo C₁₋₃; en donde el alquileo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂.

En una modalidad preferida adicional, en donde W se selecciona del grupo que consiste en enlace, metileno y etileno; en donde el metileno o el etileno está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en deuterio, halógeno, oxo, -CN, -OH y -NH₂.

En un segundo aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula (II), o un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde el anillo A es un anillo heteroaromático de 5-12 miembros o un heterociclilo de 5-12 miembros; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L y X son como se definen en el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud.

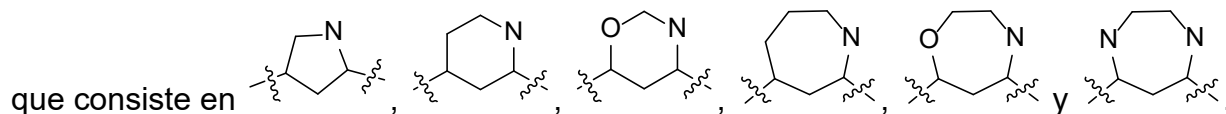
5

En una modalidad preferida adicional, en donde L es un enlace.

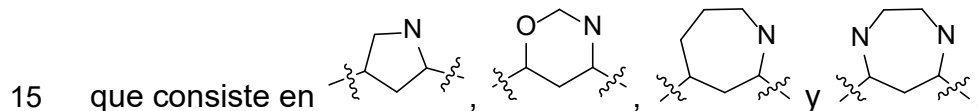
En una modalidad preferida adicional, en donde el sitio de sustitución de R^5 es el átomo de N en el anillo.

10

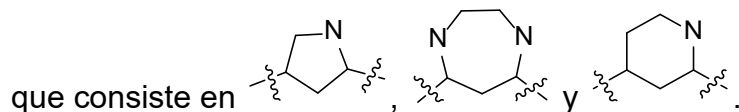
En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo

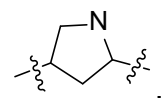


En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



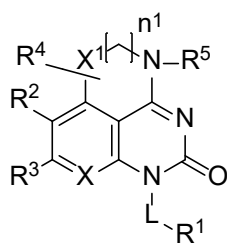
20

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona entre



En un tercer aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula (III), o un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene las siguientes estructuras:

25



(III)

en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en C, N, O y S; n^1 se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3; y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L y X son como se definen en el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente solicitud.

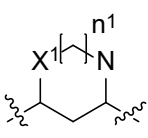
5

En una modalidad preferida adicional, en donde n^1 se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

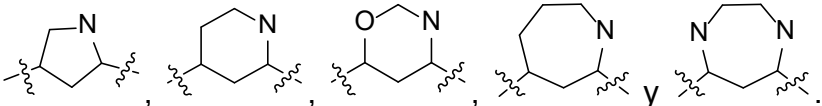
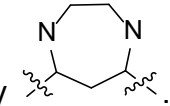
En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del enlace.

10

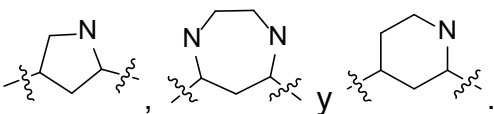
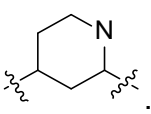
En una modalidad preferida adicional, en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en C, N y O.

En una modalidad preferida adicional, en donde  se selecciona del grupo

15

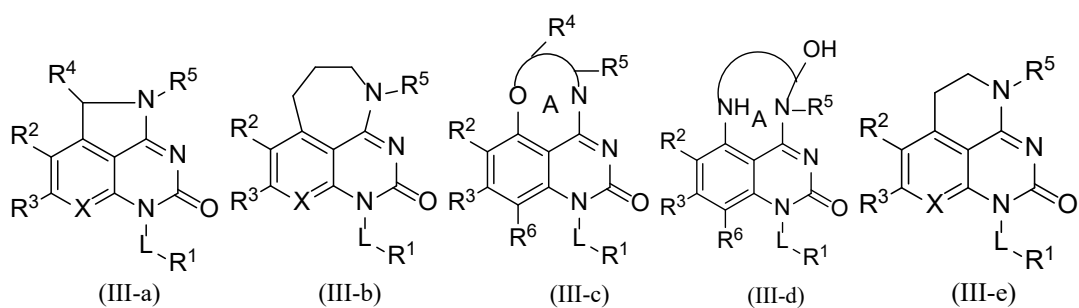
que consiste en  y .

En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo

que consiste en  y .

20

En un cuarto aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto representado por la fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e), o un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene las siguientes estructuras:

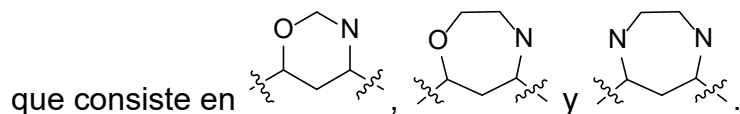


donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L y X son como se definen en el compuesto representado por la fórmula (I).

5 En una modalidad preferida adicional, en donde L se selecciona del enlace.

En una modalidad preferida adicional, en donde el sitio de sustitución de R^5 en la fórmula (III-c) es el átomo de N en el anillo.

10 En una modalidad preferida adicional, en donde el anillo A se selecciona del grupo



En una modalidad preferida adicional, en donde X se selecciona del grupo que consiste en N y CH .

15

En una modalidad preferida adicional, en donde L es un enlace.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-Cl$ y $-CF_3$.

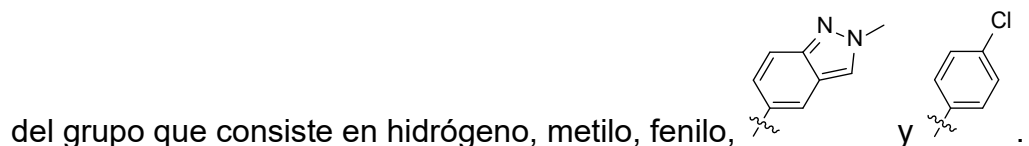
20

En una modalidad preferida adicional, en donde R^2 se selecciona de hidrógeno.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^6 se selecciona de hidrógeno.

25

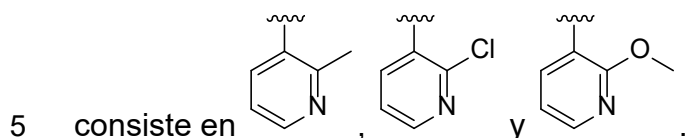
En una modalidad preferida adicional, en donde R^4 es hidrógeno; y R^5 se selecciona



En una modalidad preferida adicional, en donde R^1 se selecciona de piridinilo opcionalmente sustituido por uno o más R^a .

En una modalidad preferida adicional, en donde R^a se selecciona, en cada aparición, independientemente del grupo que consiste en Cl, metilo y metoxi.

En una modalidad preferida adicional, en donde R^1 se selecciona del grupo que



En un quinto aspecto, la presente solicitud proporciona un atropisómero de un compuesto representado por la fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e), o una sal farmacéuticamente aceptable del atropisómero de este:

10 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L y X son como se definen en el compuesto representado por la fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e), donde L es un enlace y R^1 está sustituido con al menos un R^a .

15 Los atropisómeros son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida de un eje de enlace simple, donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta como para permitir la separación de los rotámeros individuales. (LaPlante et al., J. Med. Chem., 54: 7005(2011)). Para los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e), en donde R^1 está sustituido con uno o más R^a , está presente un eje estereogénico en el enlace entre
20 el anillo de quinazolinona y el grupo R^1 . Debido a la naturaleza asimétrica de la sustitución en el anillo unido a través de este enlace, y debido a la rotación restringida de este enlace causada por el impedimento estérico, dichos compuestos pueden formar rotámeros. Por consiguiente, estos compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e) pueden formar dos rotámeros, que pueden separarse en atropisómeros individuales en algunos casos,
25 como por ejemplo mediante cromatografía en una fase estacionaria quiral.

En una modalidad preferida adicional, los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e) pueden proporcionarse como una mezcla de dos atropisómeros o como un único atropisómero, que son separables y estables en solución a temperaturas ambiente y
30 fisiológicas. La estructura espacial absoluta de los atropisómeros se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de monocristal.

En una modalidad preferida adicional, los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e) pueden proporcionarse como atropisómeros individuales o como una
35 mezcla que comprende dos atropisómeros de los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-

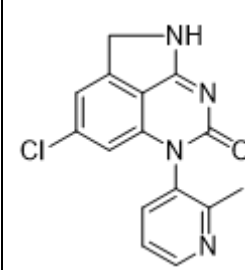
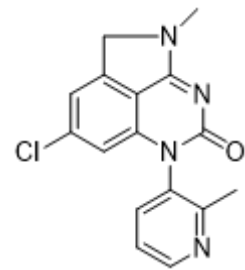
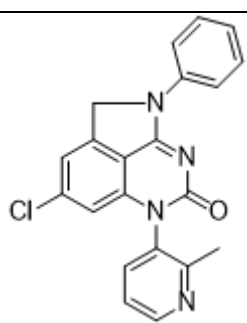
c), (III-d) o (III-e) en cualquier proporción.

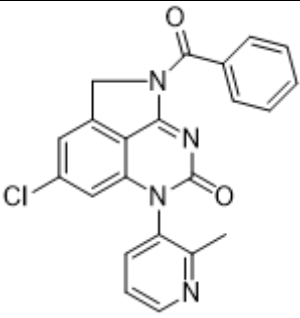
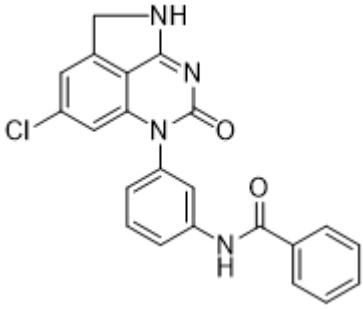
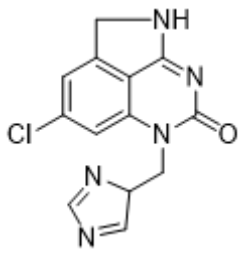
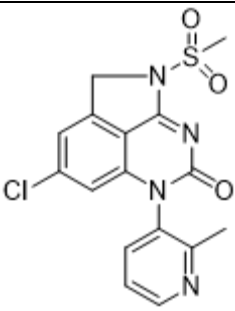
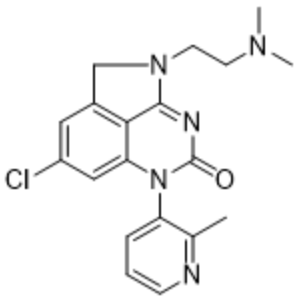
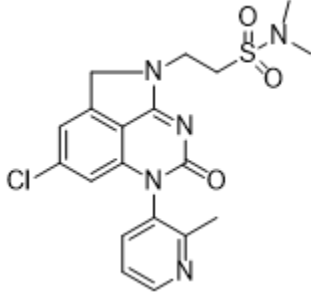
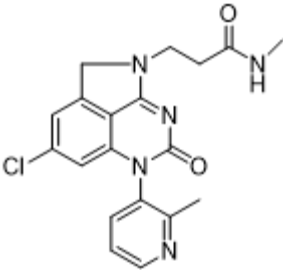
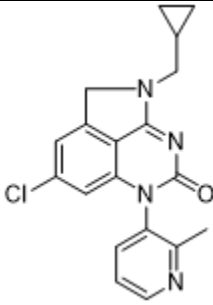
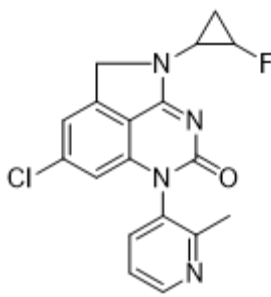
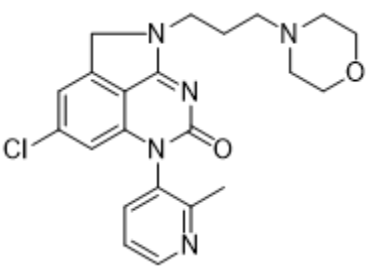
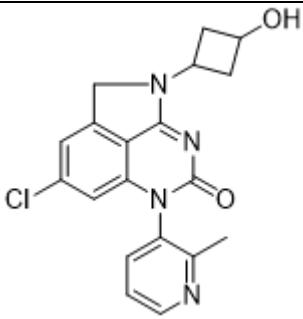
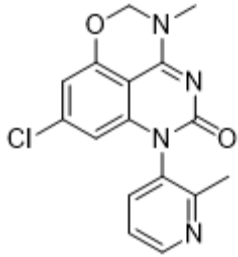
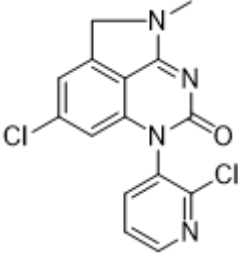
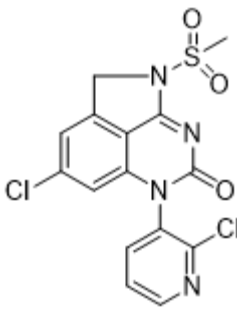
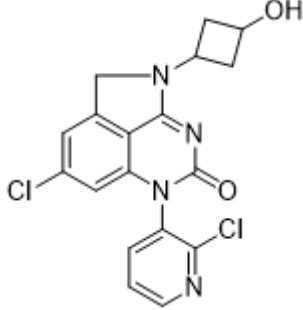
En una modalidad preferida adicional, para los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e) o una sal de estos, solo se proporciona un atropisómero, o solo se proporciona un atropisómero mezclado con una pequeña cantidad de otros atropisómeros. Si no se asigna una configuración absoluta, entonces el atropisómero proporcionado puede definirse por su orden de elución en relación con otro atropisómero durante la cromatografía en una fase estacionaria quiral bajo condiciones específicas.

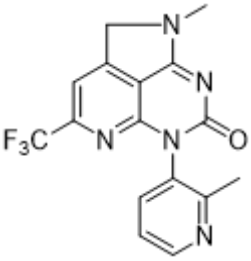
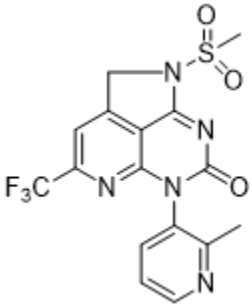
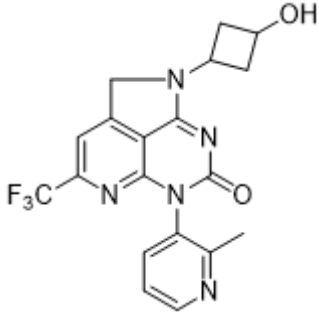
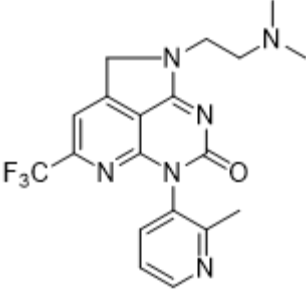
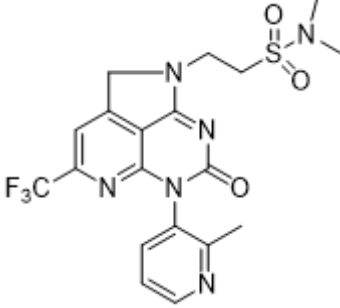
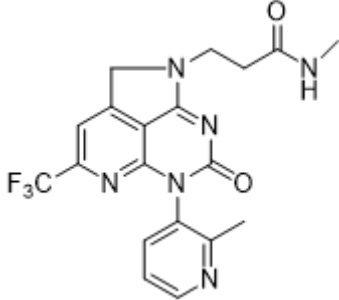
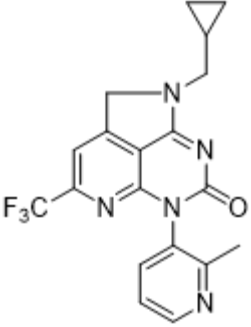
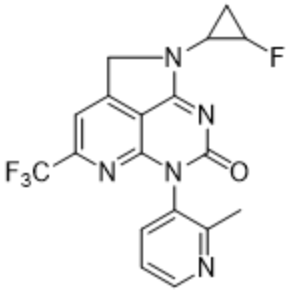
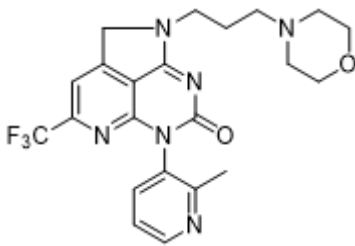
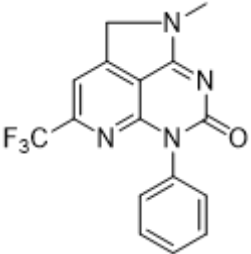
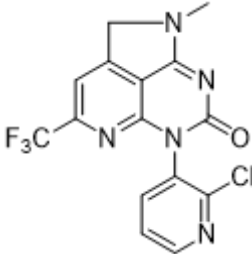
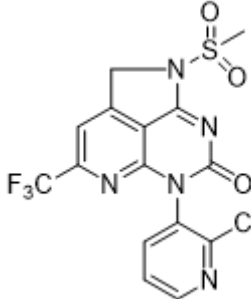
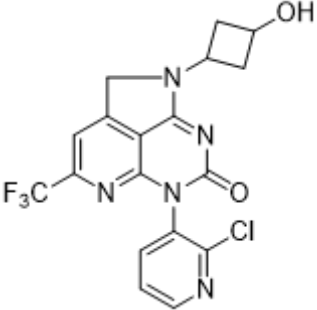
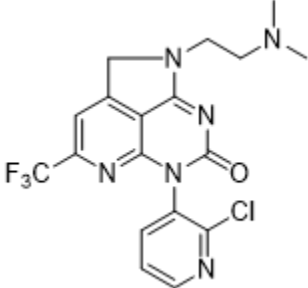
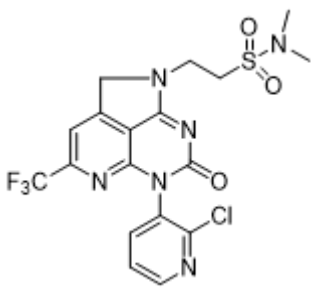
En una modalidad preferida adicional, para los atropisómeros de los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e), se puede proporcionar cada uno de los atropisómeros de los compuestos de fórmula (III-a), (III-b), (III-c), (III-d) o (III-e) sustancialmente libre de su atropisómero complementario. Como se utiliza en este en la presente, “sustancialmente libre” se refiere a proporcionar el compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza atropisomérica de al menos el 95 %, preferentemente al menos el 99 % y, más preferentemente, al menos el 99,5 %.

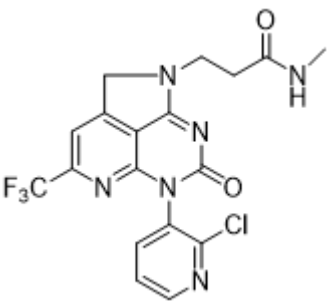
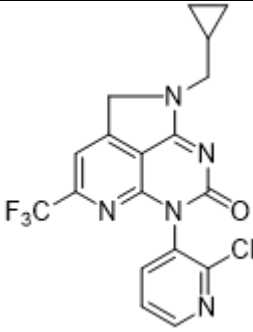
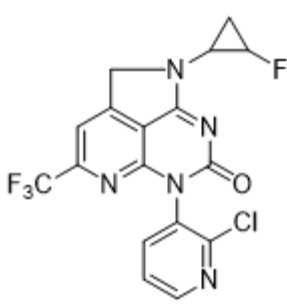
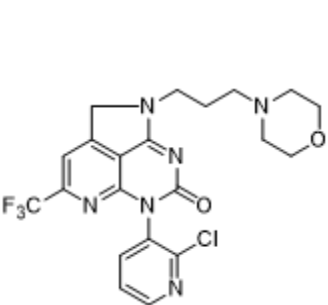
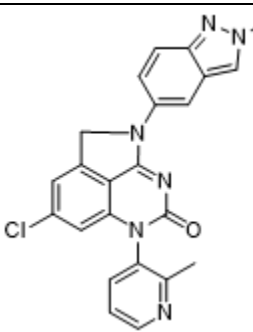
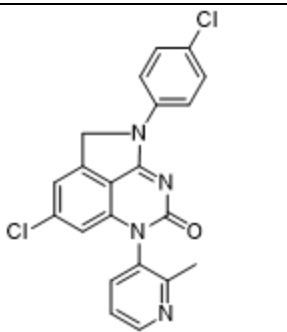
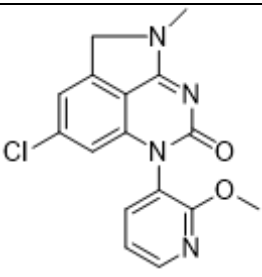
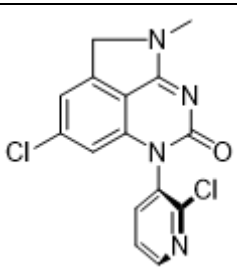
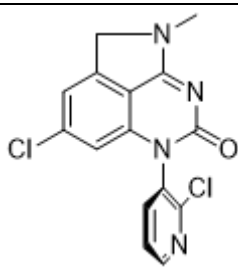
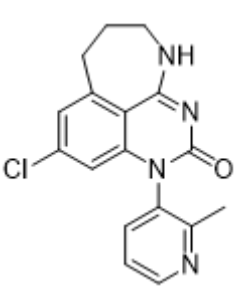
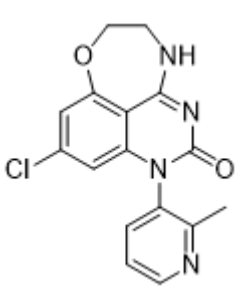
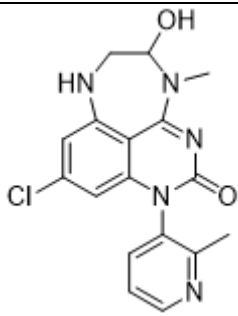
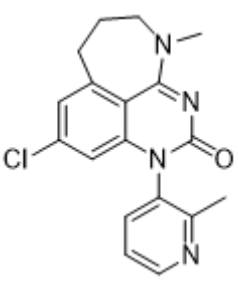
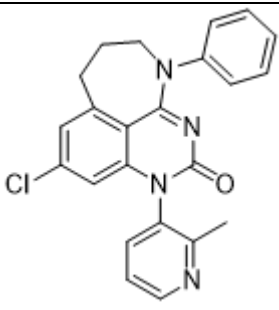
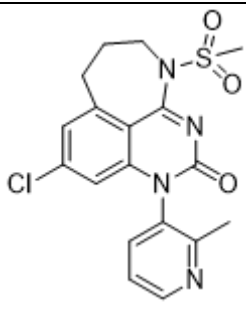
Sobre la base del conocimiento rutinario en la técnica, las condiciones preferidas mencionadas anteriormente se pueden combinar arbitrariamente para obtener modalidades preferidas de la presente solicitud.

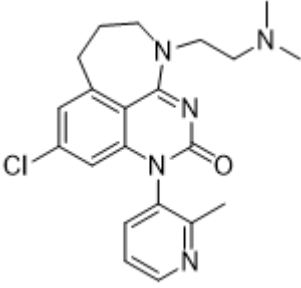
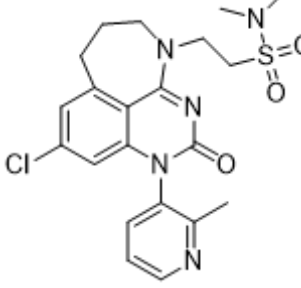
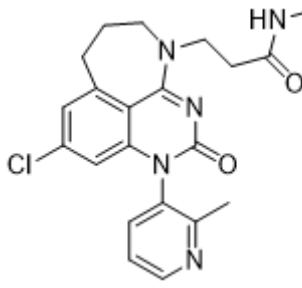
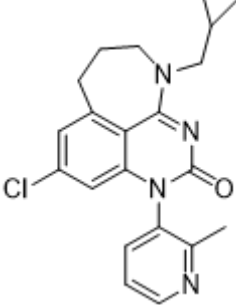
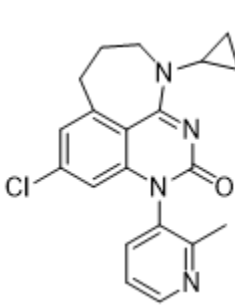
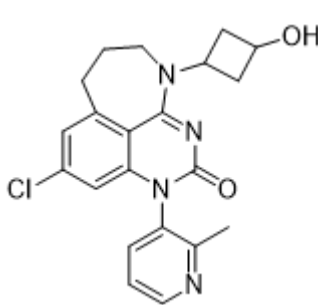
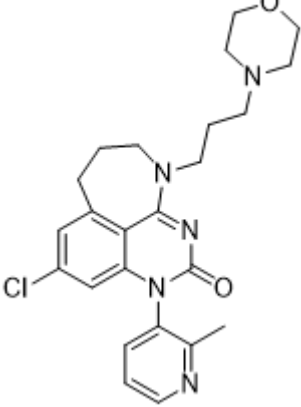
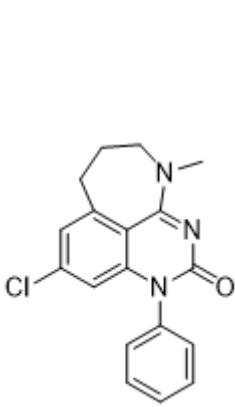
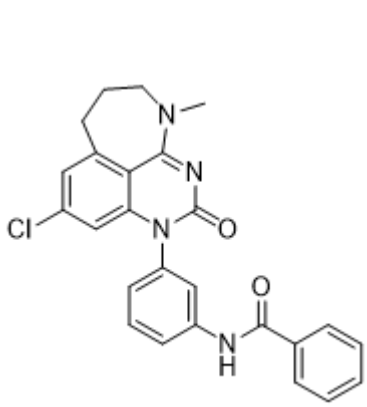
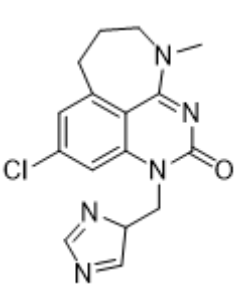
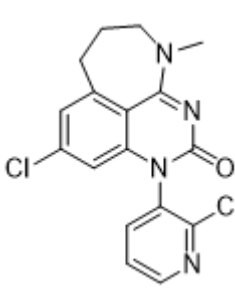
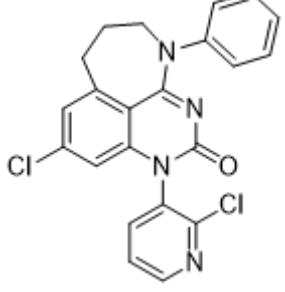
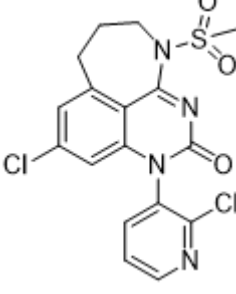
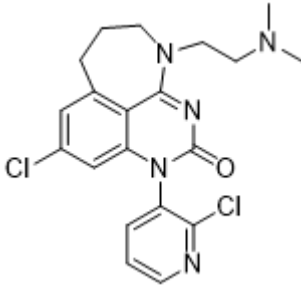
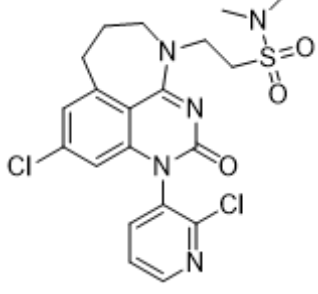
Preferentemente, la presente solicitud proporciona un compuesto, o un tautómero, un estereoisómero, un atropisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde dicho compuesto tiene la siguiente estructura:

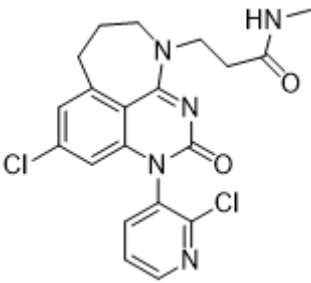
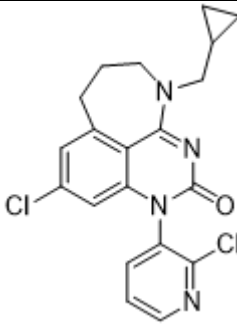
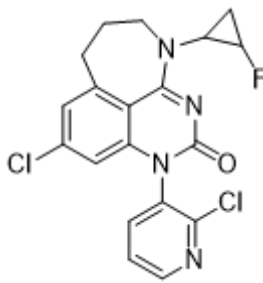
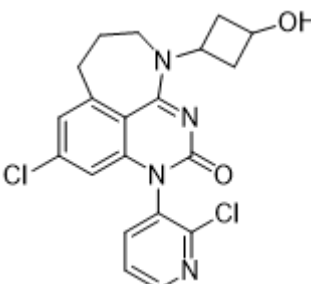
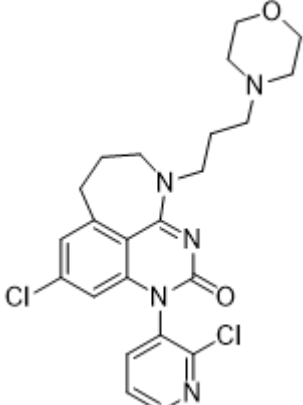
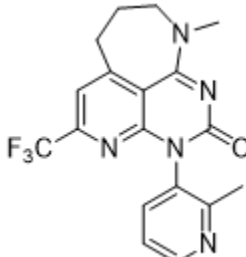
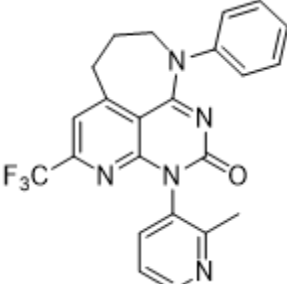
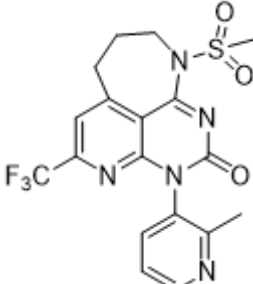
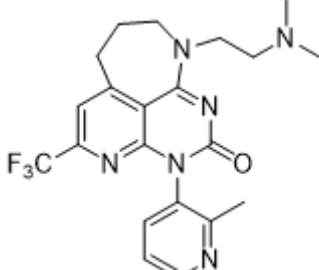
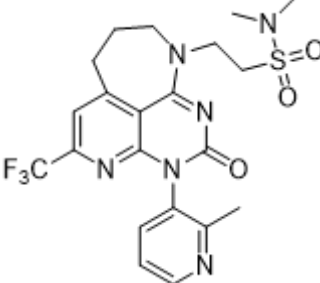
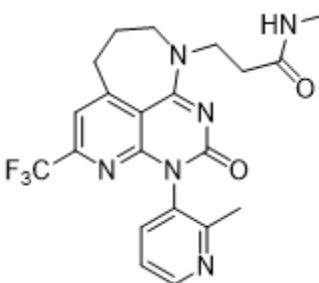
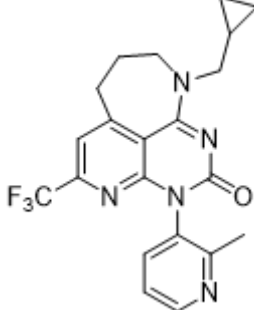
Fórmulas estructurales y número de compuestos	Fórmulas estructurales y número de compuestos	Fórmulas estructurales y número de compuestos
 A1	 A2	 A3

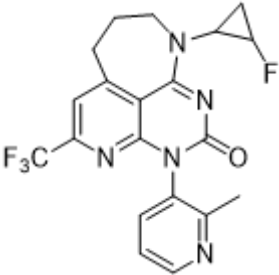
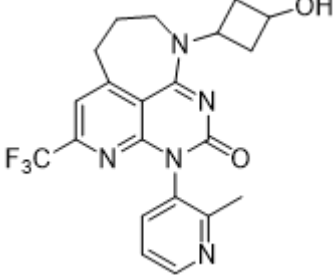
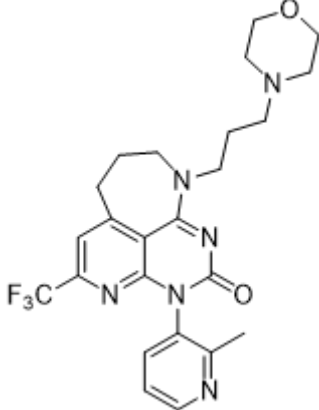
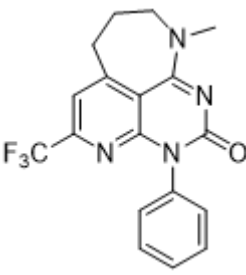
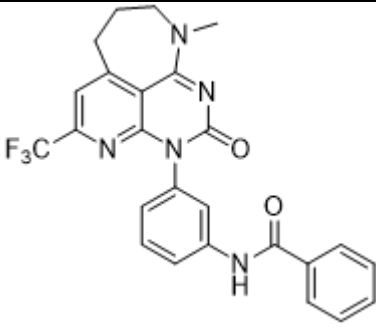
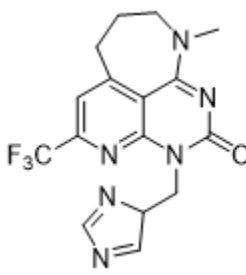
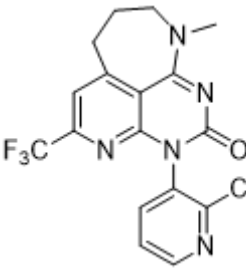
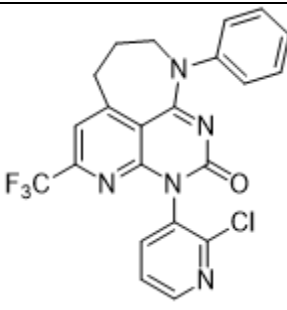
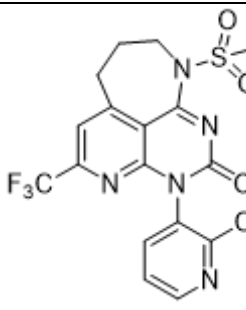
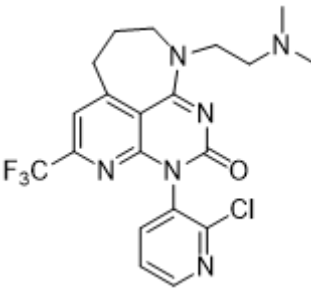
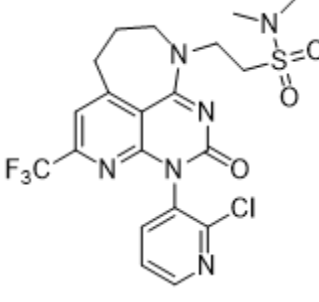
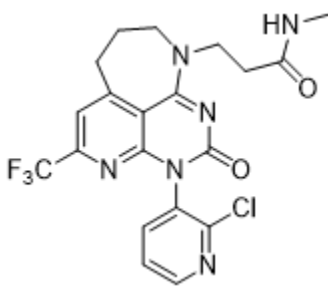
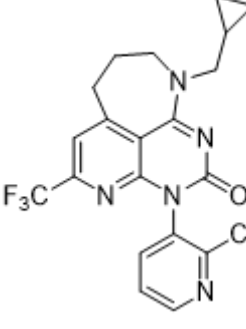
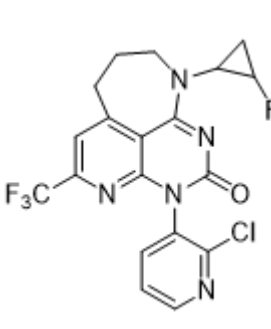
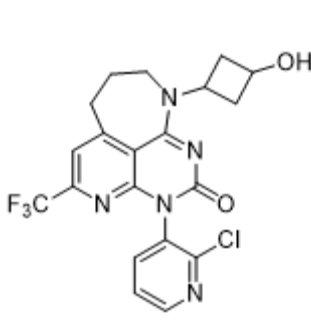
 A4	 A5	 A6
 A7	 A8	 A9
 A10	 A11	 A12
 A13	 A14	 A15
 A16	 A17	 A18

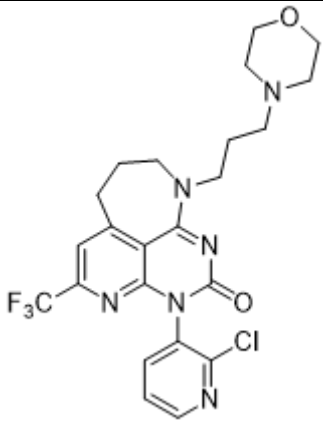
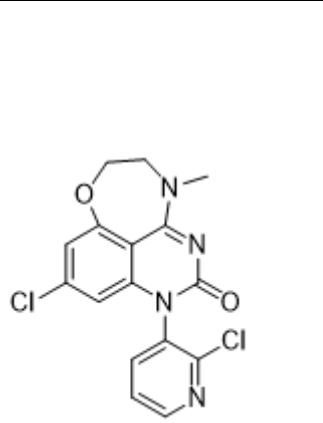
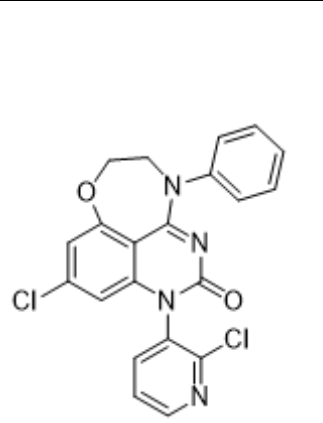
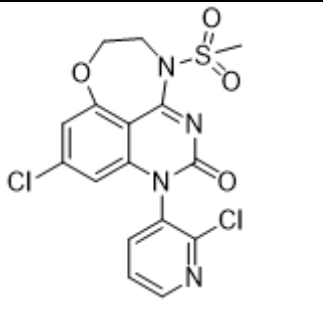
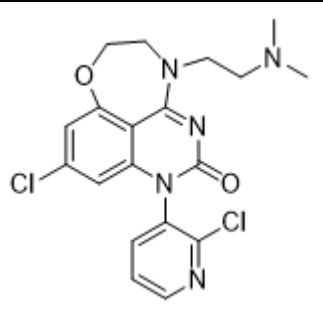
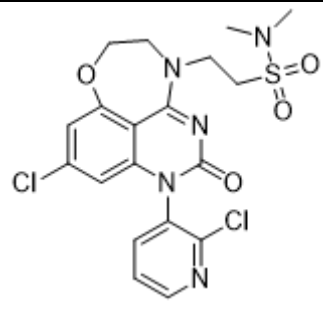
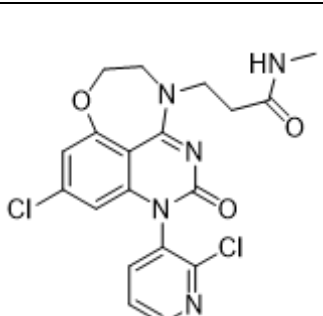
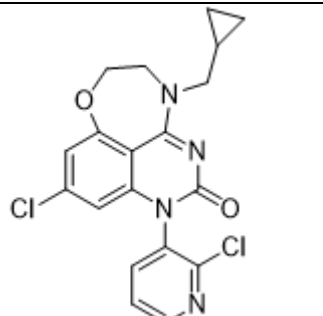
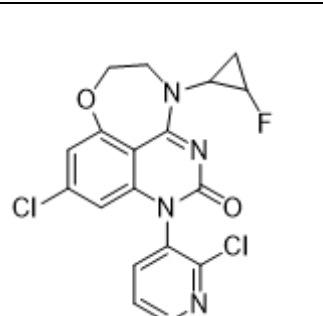
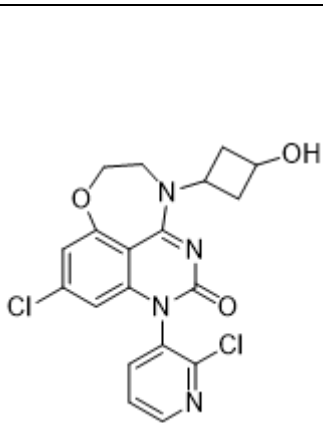
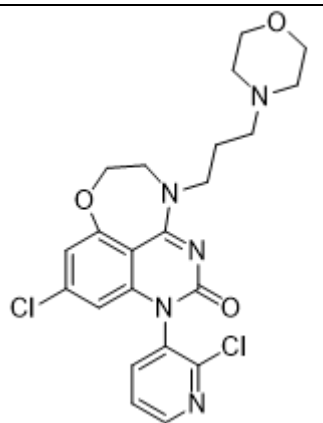
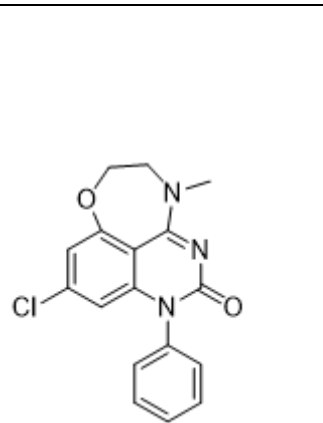
 A19	 A20	 A21
 A22	 A23	 A24
 A25	 A26	 A27
 A28	 A29	 A30
 A31	 A32	 A33

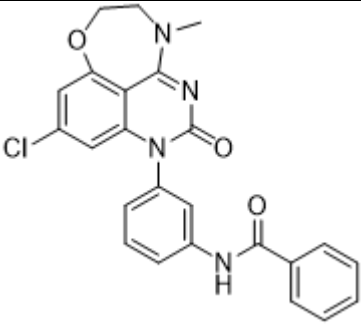
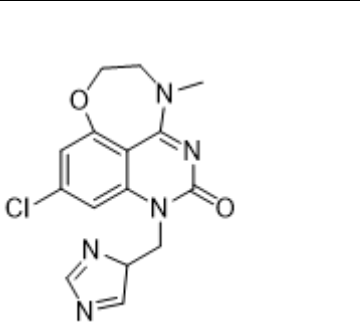
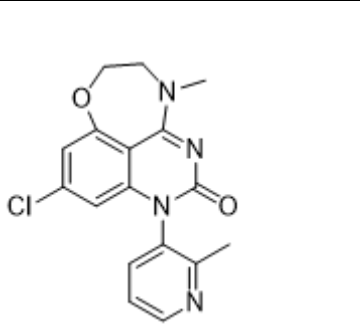
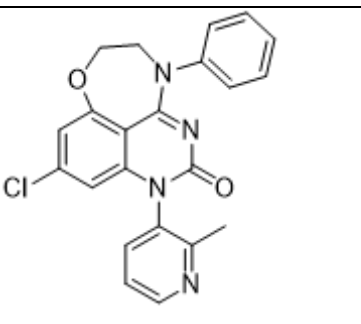
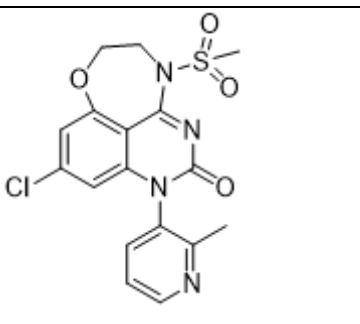
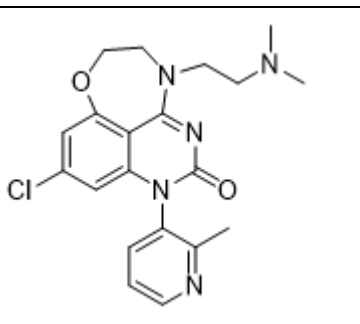
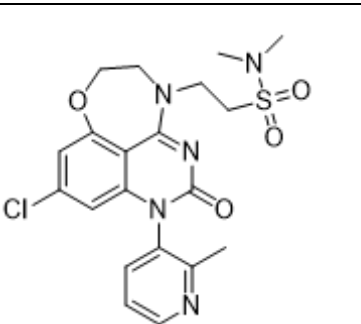
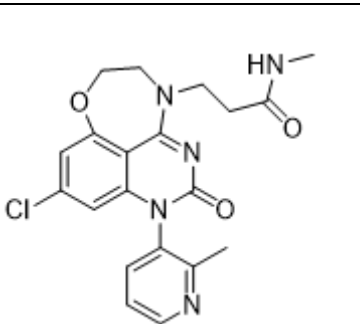
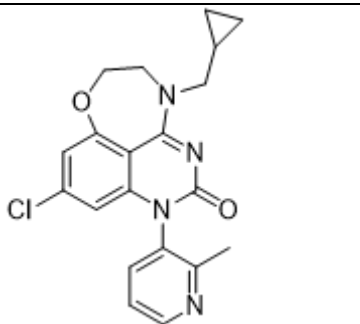
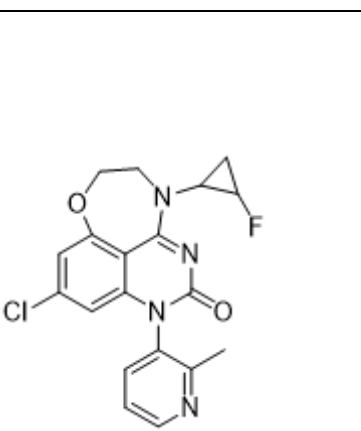
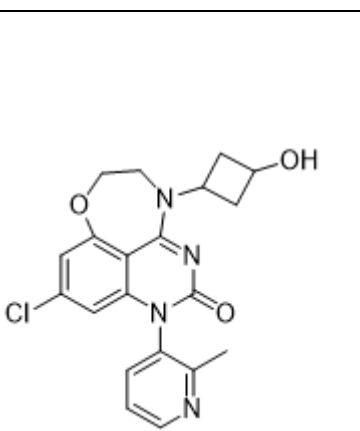
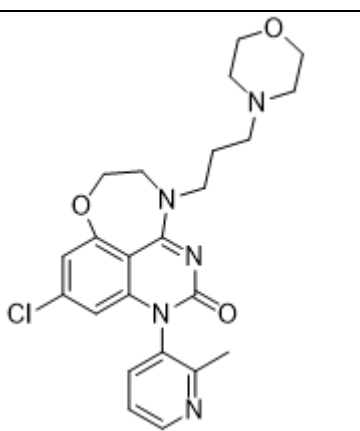
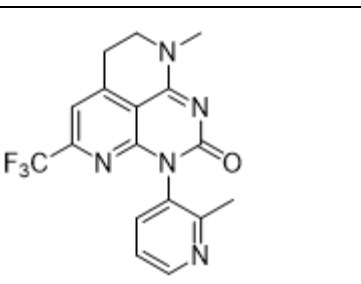
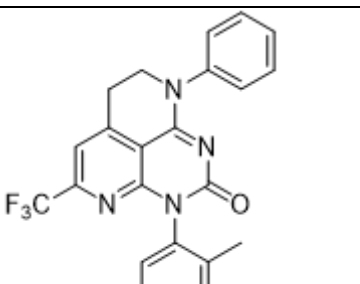
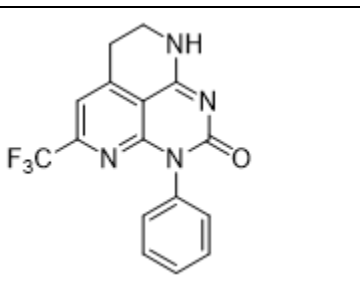
 A34	 A35	 A36
 A37	 A38	 A39
 A40		
 B1	 B2	 B3
 B4	 B5	 B6

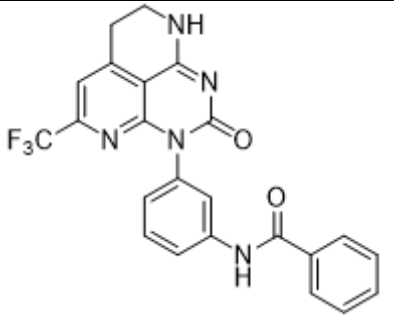
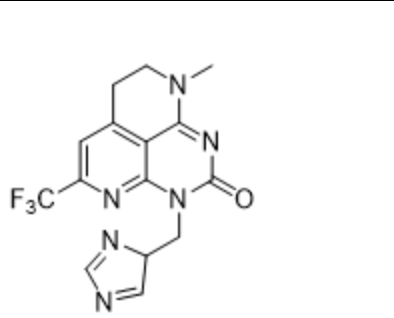
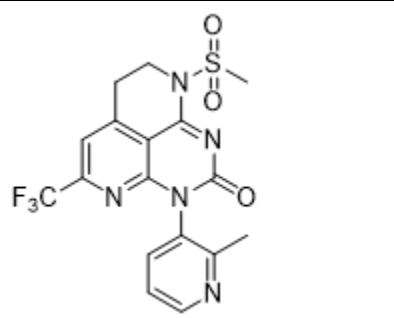
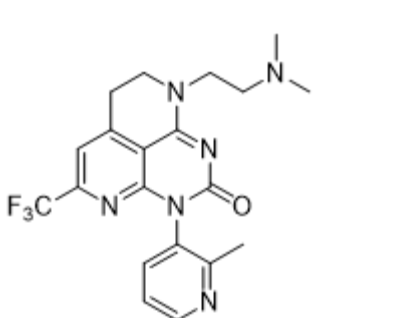
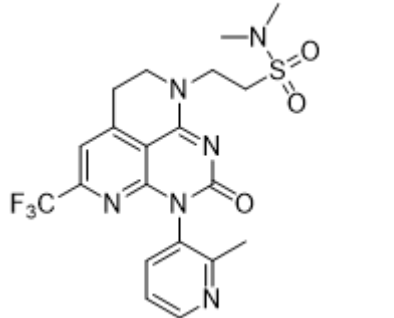
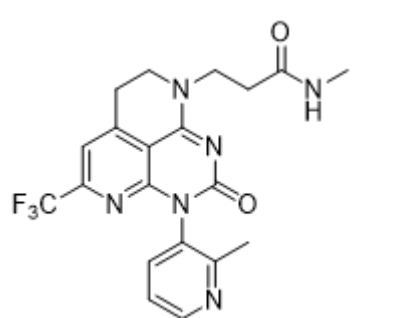
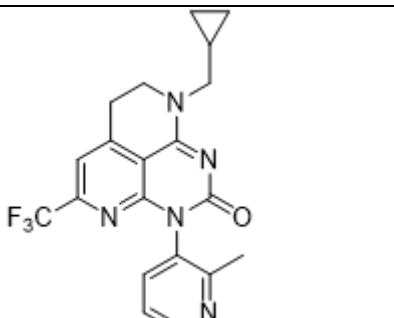
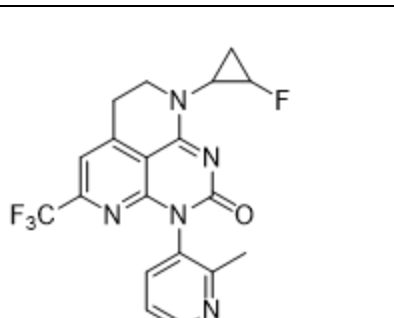
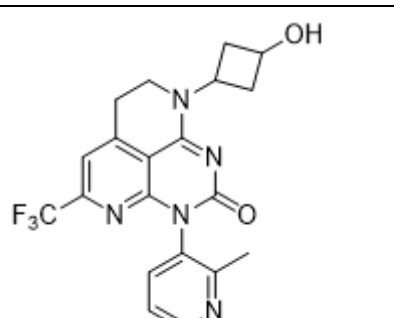
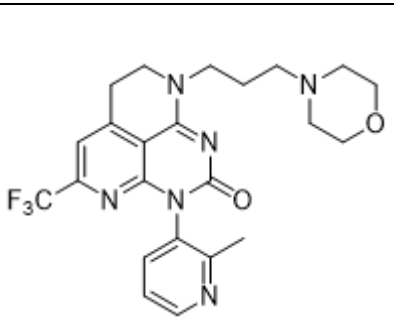
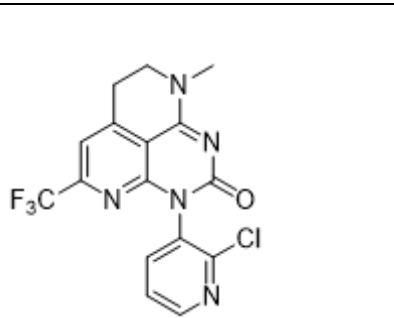
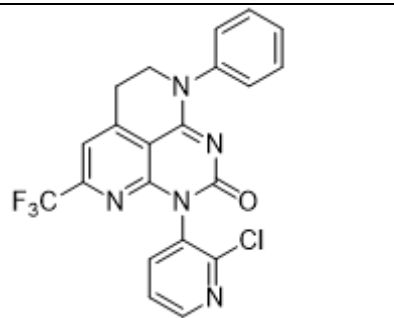
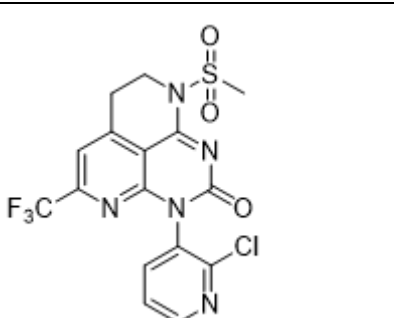
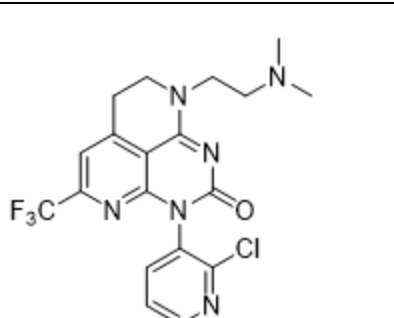
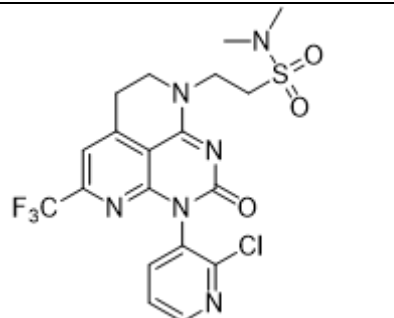
 B7	 B8	 B9
 B10	 B11	 B12
 B13	 B14	 B15
 B16	 B17	 B18
 B19	 B20	 B21

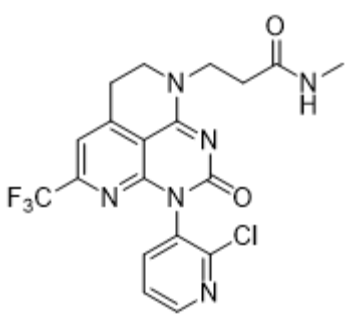
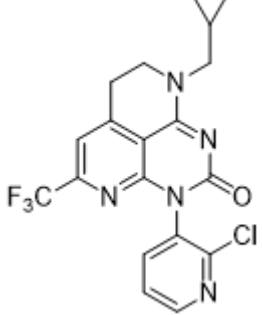
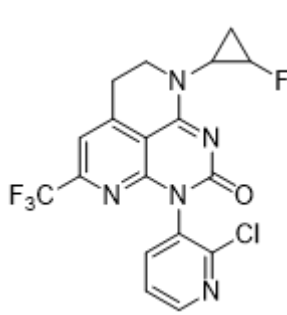
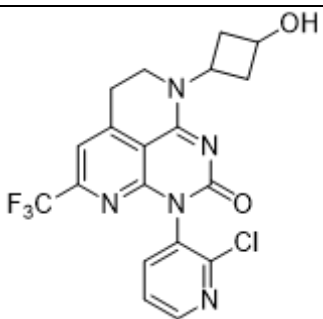
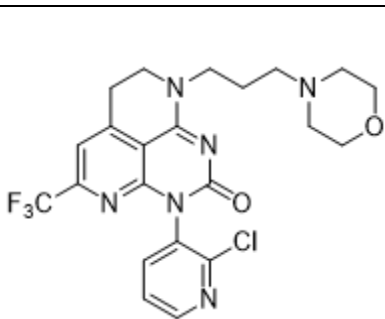
 B22	 B23	 B24
 B25	 B26	 B27
 B28	 B29	 B30
 B31	 B32	 B33

 B34	 B35	 B36
 B37	 B38	 B39
 B40	 B41	 B42
 B43	 B44	 B45
 B46	 B47	 B48

 B49	 B50	 B51
 B52	 B53	 B54
 B55	 B56	 B57
 B58	 B59	 B60

 B61	 B62	 B63
 B64	 B65	 B66
 B67	 B68	 B69
 B70	 B71	 B72
 C1	 C2	 C3

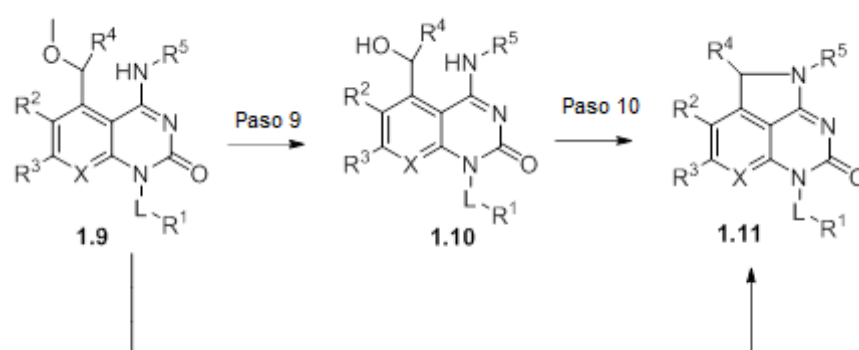
 C4	 C5	 C6
 C7	 C8	 C9
 C10	 C11	 C12
 C13	 C14	 C15
 C16	 C17	 C18

 C19	 C20	 C21
 C22	 C23	

En un sexto aspecto, el objeto de la presente solicitud también incluye la provisión de un método para preparar los compuestos representados por las fórmulas anteriores o un tautómero, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 5 Los compuestos se pueden preparar, por ejemplo, utilizando los métodos que se muestran en los siguientes esquemas.

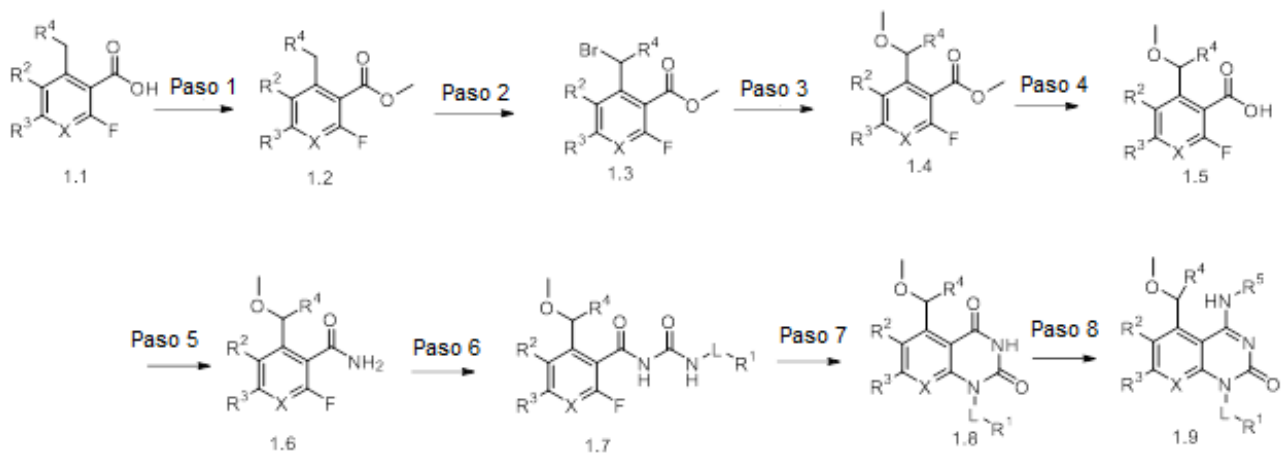
Método 1:



- 10 El grupo metilo del grupo metoxi en el compuesto 1.9 se elimina para obtener el intermedio 1.10, que finalmente experimenta una reacción de cierre de anillo para obtener el compuesto objetivo 1.11. Alternativamente, se eliminó el grupo protector de metilo en el intermedio 1.9 y simultáneamente ocurre una reacción de cierre de anillo in situ para obtener el compuesto objetivo 1.11.

- 15 En una modalidad preferida adicional, el compuesto 1.9 se puede preparar mediante

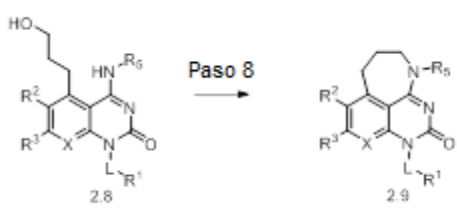
los siguientes pasos:



Se utiliza el ácido arilcarboxílico fluorado (1.1) como material de partida, que se esterifica con metanol para obtener el intermedio 1.2, y luego se lleva a cabo una reacción de bromación en la posición bencílica del anillo aromático del intermedio 1.2 para obtener el intermedio 1.3. Luego, el átomo de bromo del intermedio 1.3 se reemplaza con un grupo metoxi para obtener el compuesto 1.4, que experimenta una reacción de esterólisis bajo una condición básica para obtener el intermedio 1.5 que contiene un grupo carboxilo, que se convierte en amida para obtener el intermedio 1.6. El intermedio 1.6 reacciona con R^1-L-NH_2 bajo la acción de cloruro de oxalilo para obtener el intermedio 1.7, seguido de una reacción de cierre de anillo bajo una condición básica para obtener el intermedio 1.8, que reacciona con oxiclорuro de fósforo, y luego reacciona con R^5NH_2 para obtener el intermedio 1.9,

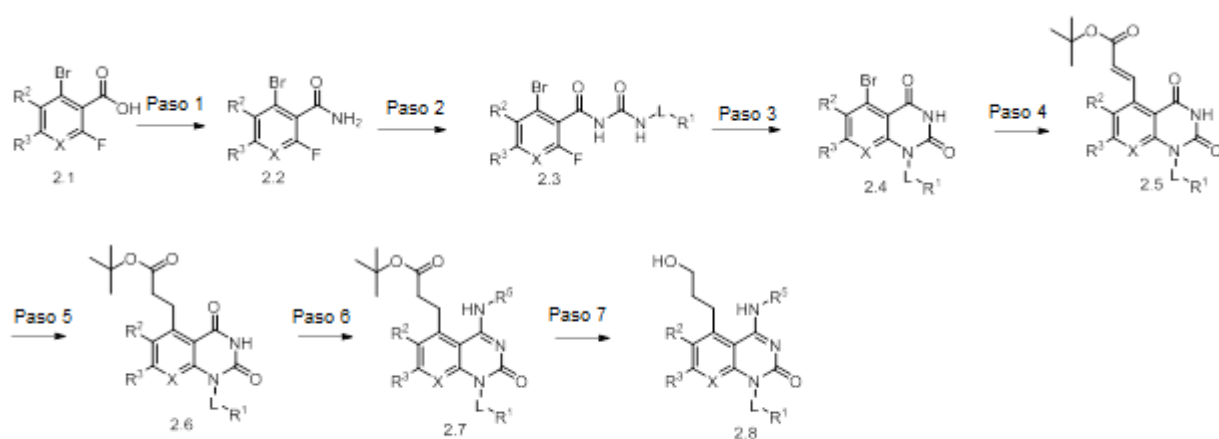
en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L y X son como se definen en el compuesto de fórmula (III-a).

Método 2:



El compuesto 2.8 experimenta una reacción de cierre de anillo bajo la acción del cloruro de metanosulfonilo para obtener el compuesto objetivo 2.9.

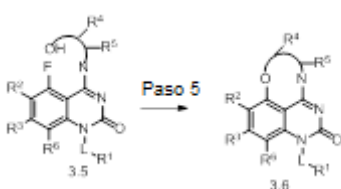
En una modalidad preferida adicional, el compuesto 2.8 se puede preparar mediante los siguientes pasos:



Se utiliza ácido arilcarboxílico fluorado y bromado (2.1) como material de partida, y el ácido carboxílico se convierte en el intermedio amida 2.2, que reacciona con R^1-L-NH_2 bajo la acción de cloruro de oxalilo para obtener el intermedio 2.3, seguido de una reacción de cierre de anillo bajo una condición básica para obtener el intermedio 2.4, que experimenta una reacción de Heck con acrilato de isobutilo para obtener el compuesto 2.5. Luego, el doble enlace del compuesto 2.5 se reduce con borohidruro de sodio para obtener el intermedio 2.6, que reacciona con oxicloruro de fósforo y luego reacciona con R^5NH_2 para obtener el intermedio 2.7, seguido de reducción con hidruro de litio y aluminio para obtener el intermedio 2.8 que contiene un grupo hidroxilo,

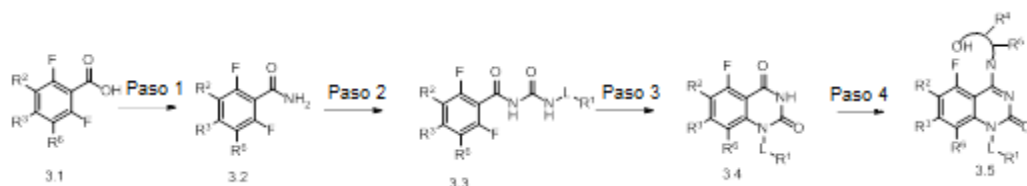
en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , L y X son como se definen en el compuesto de fórmula (III-b).

Método 3:



El compuesto 3.5 sufre una reacción de sustitución en condiciones básicas para obtener el compuesto objetivo 3.6.

En una modalidad preferida adicional, el compuesto 3.5 se puede preparar mediante los siguientes pasos:

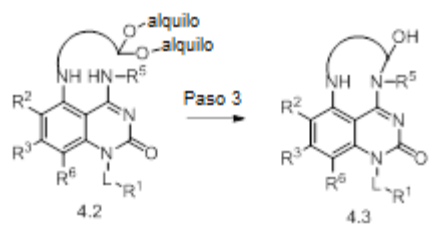


Se utiliza ácido 2,6-difluorobenzoico sustituido (3.1) como material de partida, y su ácido carboxílico se convierte en el intermedio amida 3.2, que reacciona con R^1-L-NH_2 bajo

la acción de cloruro de oxalilo para obtener el intermedio 3.3, seguido de una reacción de cierre de anillo bajo una condición básica para obtener el intermedio 3.4, que reacciona con oxicloruro de fósforo y luego reacciona con el compuesto de amina añadido sustituido con un grupo hidroxilo al final para obtener el intermedio 3.5,

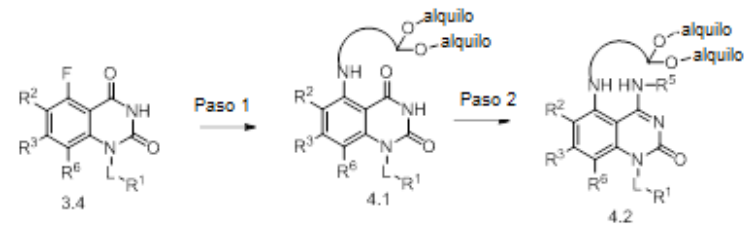
en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y L son como se definen en el compuesto de fórmula (III-c).

Método 4:



El compuesto 4.2 se somete a la eliminación del grupo alquilo y a una reacción de cierre de anillo en condiciones ácidas para obtener el compuesto objetivo 4.3.

En una modalidad preferida adicional, el compuesto 4.2 se puede preparar mediante los siguientes pasos:

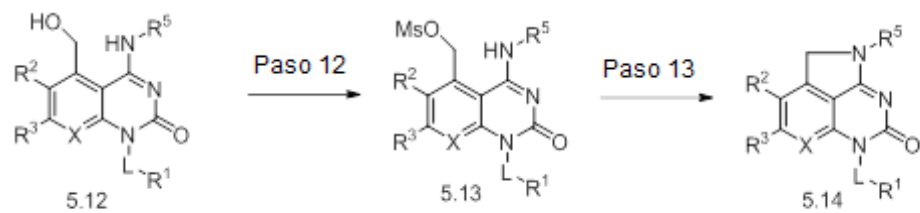


, donde alquilo representa alquilo C₁₋₆.

El compuesto 3.4 como material de partida sufre una reacción de sustitución con un acetal sustituido con un grupo amino terminal para obtener el intermedio 4.1, que reacciona con oxicloruro de fósforo y luego el compuesto de amina añadido para obtener el intermedio 4.2,

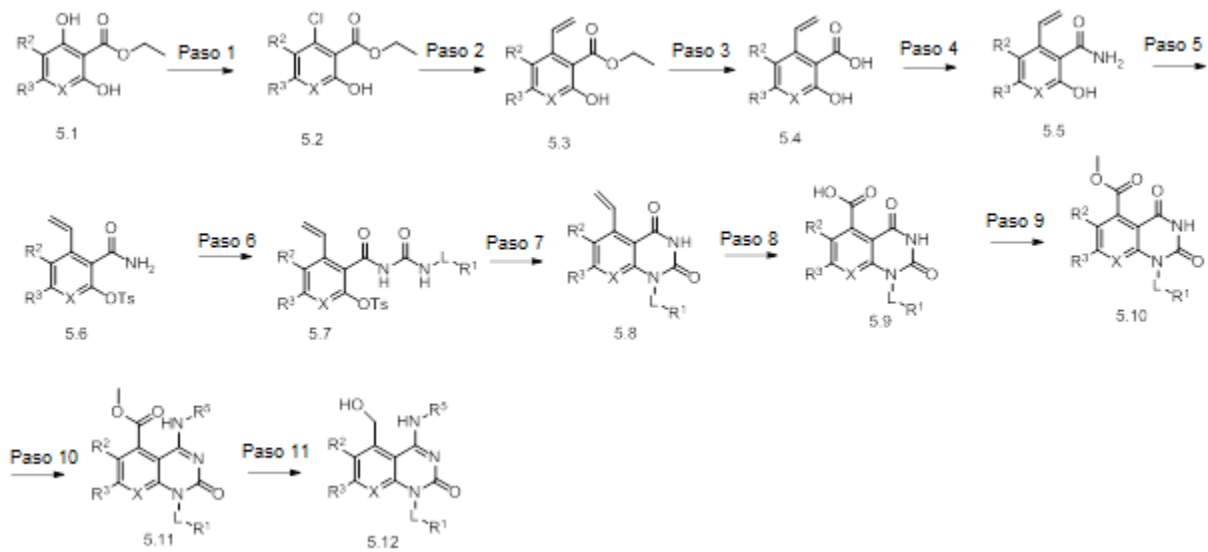
en donde, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y L son como se definen en el compuesto de fórmula (III-d).

Método 5:



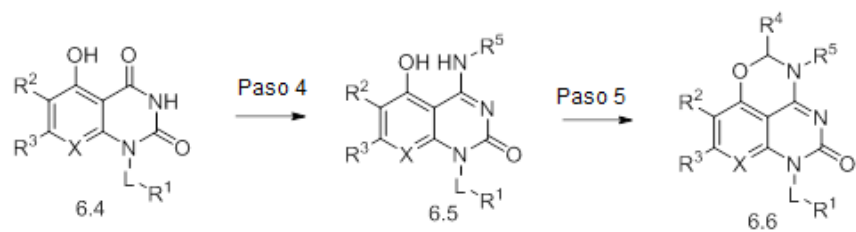
El grupo hidroxilo del compuesto 5.12 se convierte en un fragmento de MsO con una fuerte capacidad de salida y, finalmente, se produce una reacción de cierre de anillo intramolecular en condiciones básicas para obtener el compuesto objetivo 5.14.

5 En una modalidad preferida adicional, el compuesto 5.12 se puede preparar mediante los siguientes pasos:



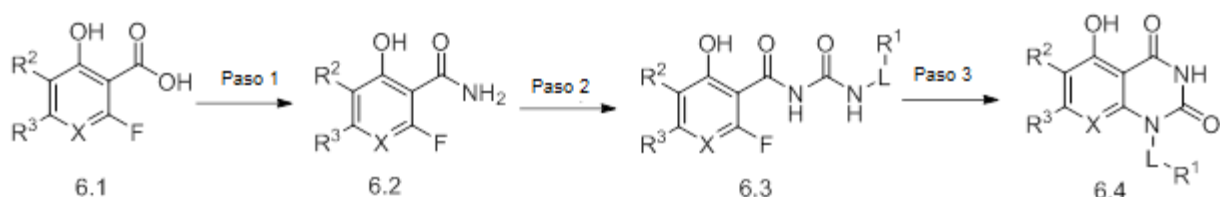
El compuesto 5.1 como material de partida reacciona con oxiclорuro de fósforo para obtener el intermedio 5.2, que reacciona con trifluoruro de vinilboro y potasio para obtener el intermedio 5.3, seguido de una reacción de hidrólisis en condiciones básicas para obtener el compuesto 5.4 que contiene un fragmento carboxilo. Luego, el grupo carboxilo se convierte en amida y luego reacciona con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para obtener el intermedio 5.6, que reacciona con R¹NH₂ bajo la acción del cloruro de oxalilo para obtener el intermedio 5.7, seguido de una reacción de cierre de anillo intramolecular bajo una condición básica para obtener el intermedio 5.8. El grupo vinilo del intermedio 5.8 se oxida a un resto de ácido carboxílico, seguido de la conversión del grupo carboxilo del compuesto 5.9 a un éster metílico, que luego reacciona con R⁵NH₂ bajo la acción de oxiclорuro de fósforo para obtener el intermedio 5.11, seguido de la reducción del resto de éster metílico para obtener el intermedio 5.12, en donde R¹, R², R³, R⁵, L y X son como se definen en el compuesto de fórmula (III-a).

Método 6:



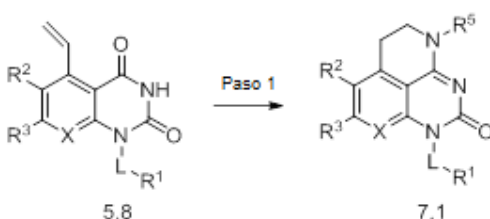
El compuesto 6.4 reacciona con oxiclورو de fósforo, y luego reacciona con R^5NH_2 para obtener el intermedio 6.5, que finalmente reacciona con el aldehído correspondiente R^4CHO para obtener el compuesto objetivo 6.6.

- 5 En una modalidad preferida adicional, el compuesto 6.4 se puede preparar mediante los siguientes pasos:



- El compuesto 6.1 se utiliza como material de partida y su grupo carboxilo se convierte en amida para obtener el intermedio 6.2, que luego reacciona con R^1-L-NH_2 bajo la acción de cloruro de oxalilo para obtener el intermedio 6.3, seguido de una reacción de cierre de anillo bajo una condición básica para obtener el intermedio 6.4, en donde, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , L son como se definen en el compuesto de fórmula (III-c).

- 15 Método 7:

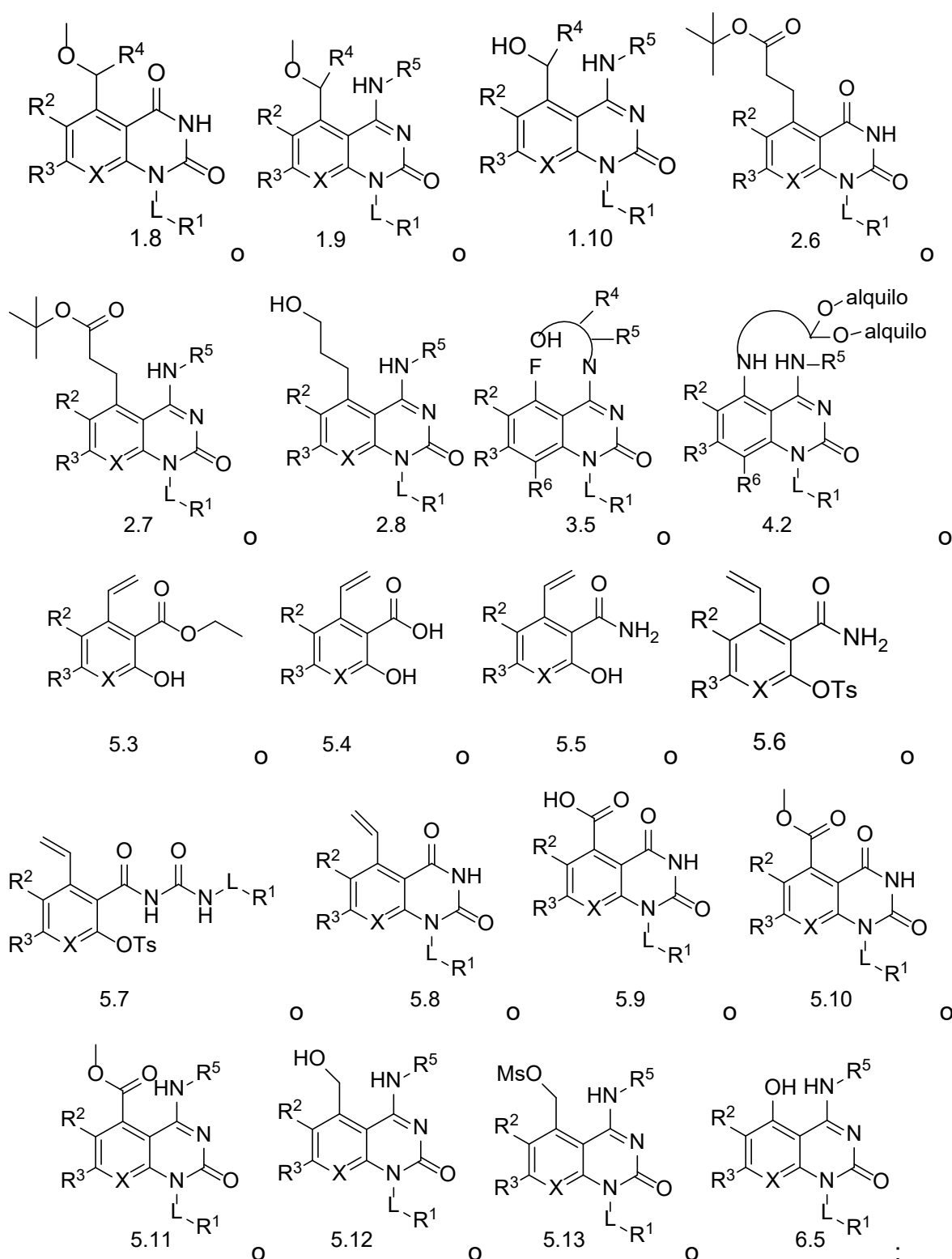


El compuesto 5.8 como material de partida reacciona con R^5NH_2 bajo la acción de PyBop y DBU para obtener el compuesto objetivo 7.1,

- 20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , L y X son como se definen en el compuesto de fórmula (III-e).

Nota: Se han omitido los pasos de reacción de protección y desprotección implicados en este paso. Los sustituyentes son los definidos en las fórmulas anteriores.

- 25 El objeto de la presente solicitud incluye también el suministro de los siguientes intermedios para preparar los compuestos representados por las fórmulas generales:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L y X son como se definen para el compuesto de fórmula (I) según la presente solicitud, donde alquilo representa alquilo C_{1-6} .

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud.

Además, la composición farmacéutica de la presente solicitud comprende el

compuesto o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 El compuesto o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud se puede administrar en su forma pura o en la forma de una composición farmacéutica adecuada a través de cualquier vía de administración aceptable para un medicamento que proporcione un uso similar. La composición farmacéutica de la presente solicitud puede prepararse combinando el compuesto de la presente solicitud con un excipiente farmacéuticamente aceptable
10 adecuado.

En otro aspecto, la presente solicitud proporciona además un uso del compuesto, o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud y la composición farmacéutica de la presente solicitud en la preparación de un
15 medicamento para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno y afección mediada por MAT2A.

Además, la presente solicitud proporciona además el uso mencionado anteriormente, en donde la enfermedad, trastorno y condición es un tumor con delección de
20 MTAP.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona además un uso del compuesto, o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud, o la composición farmacéutica de la presente solicitud en la
25 preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir un tumor.

Además, la presente solicitud proporciona además el uso mencionado anteriormente, en donde el tumor incluye un tumor sólido y una neoplasia maligna hematológica; y preferentemente, el tumor sólido incluye un cáncer gastrointestinal, más
30 preferentemente un cáncer colorrectal. En ciertos contextos de este campo, el cáncer también puede denominarse tumor maligno.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona un método para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno y condición mediada por MAT2A, que comprende
35 administrar a un sujeto que lo necesita el compuesto, o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud o la composición farmacéutica de la presente solicitud; preferentemente, la enfermedad, trastorno y condición

es un tumor; preferentemente, la enfermedad, trastorno y condición es un tumor con delección de MTAP; y más preferentemente, el tumor incluye un tumor sólido y una neoplasia maligna hematológica.

5 En aún otro aspecto, la presente solicitud proporciona el compuesto, o el tautómero, el estereoisómero, o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud, o la composición farmacéutica de la presente solicitud, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno y afección mediada por MAT2A; preferentemente, la enfermedad, trastorno y afección es un tumor con delección de MTAP; preferentemente, 10 enfermedad, trastorno y afección es un tumor; y más preferentemente, el tumor incluye un tumor sólido y un tumor hematológico. Además, la presente solicitud proporciona el uso o método anterior, en donde el compuesto, o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud, o la composición farmacéutica de la presente solicitud se usa en combinación con uno, dos o más fármacos 15 con actividad inhibidora de tumores.

La presente solicitud también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o el tautómero, el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de este de la presente solicitud, y uno, dos o más fármacos adicionales con 20 actividad inhibidora de tumores.

DEFINICIONES

25 El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir, pero no con seguridad, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que dicho suceso o circunstancia no ocurre.

30 A menos que se especifique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" significa que un sustituyente se selecciona independientemente de uno o más de hidroxilo, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, ciano, azido, carboxilo, -C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)-alquilo C₁₋₆, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi 35 C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-12 miembros; en donde el alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 3-10 miembros,

arilo C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-12 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

5 El término “oxo” significa que dos átomos de hidrógeno en el mismo sitio de sustitución son reemplazados por el mismo átomo de oxígeno para formar un doble enlace.

A menos que se especifique lo contrario, el término “carbociclilo” se refiere a un grupo cíclico que contiene carbono saturado o parcialmente insaturado, tal como un
10 carbociclo saturado de 4-6 miembros (por ejemplo, de 5-6 miembros) y un carbociclo parcialmente insaturado de 5-6 miembros. En una modalidad, carbociclilo es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 4 miembros, monocíclico de 3 a 5 miembros, monocíclico de 3 a 6 miembros, monocíclico de 3 a 8 miembros, monocíclico de 3 a 10 miembros, monocíclico de 5 a 8 miembros, monocíclico de 5 a 6 miembros, bicíclico de 4 a 12 miembros o tricíclico
15 de 10 a 15 miembros. El carbociclo incluye un anillo puente o anillo espiro. Los ejemplos no taxativos del grupo carbociclilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, benzociclopentilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, triciclo[5.3.1.1]dodecilo, adamantilo o espiro[3.3]heptanilo, y similares. El grupo carbociclilo puede estar
20 opcionalmente sustituido. Cuando el grupo carbociclilo está sustituido, el número del sustituyente es preferentemente de 1 a 5, y el sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, =O, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, ciano y amino.

25 A menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monovalente, es decir, un grupo lineal o ramificado que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₀), más preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C₁₋₈), más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆). Por ejemplo, “alquilo
30 C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo con un número de átomos de carbono entre 1 y 6 (específicamente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) en la cadena de carbono. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, sec-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

35 A menos que se especifique lo contrario, el término “alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono y

átomos de hidrógeno y que tiene al menos un doble enlace. El alquenilo puede comprender de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₁₀), más preferentemente de 2 a 8 átomos de carbono (alquenilo C₂₋₈), más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₆), de 2 a 5 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₅), de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₄), de 2 a 3 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂₋₃), 2 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂). Por ejemplo, “alquenilo C₂₋₆” se refiere a un grupo alquenilo con un número de átomos de carbono entre 2 y 6 (específicamente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) en la cadena de carbono. Ejemplos no taxativos de alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, isobutenilo, 1.3-butadienilo, y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término “alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático insaturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono y átomos de hidrógeno y que tiene al menos un triple enlace. El alquinilo puede comprender de 2-20 átomos de carbono, preferentemente de 2-10 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₁₀), más preferentemente de 2-8 átomos de carbono (alquinilo C₂₋₈), más preferentemente de 2-6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₆), de 2-5 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₅), de 2-4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₄), de 2-3 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂₋₃), 2 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂). Por ejemplo, “alquinilo C₂₋₆” se refiere a un grupo alquinilo con un número de átomos de carbono entre 2 y 6 (específicamente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) en la cadena de carbono. Los ejemplos no taxativos de alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico con un número específico de átomos de carbono, que comprende preferentemente de 3-12 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂), más preferentemente de 3-10 átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₁₀), además preferentemente de 3-7 átomos de carbono (cicloalquilo C₃₋₇), de 4-6 átomos de carbono (cicloalquilo C₄₋₆) y de 5-6 átomos de carbono (cicloalquilo C₅₋₆). Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, 2-etilciclopentilo, dimetilciclobutilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término “alcoxi” se refiere a -O-alquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente, es decir, que contiene de 1-20 átomos de carbono, preferentemente de 1-10 átomos de carbono, más preferentemente de 1-8 átomos de carbono y, más preferentemente, de 1-6 átomos de carbono (específicamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6). Los ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi y similares.

5 A menos que se especifique lo contrario, el término “alquiltio” se refiere a -S-alquilo, donde alquilo es como se definió anteriormente, es decir, que contiene de 1-20 átomos de carbono, preferentemente de 1-10 átomos de carbono, más preferentemente de 1-8 átomos de carbono y, más preferentemente, de 1-6 átomos de carbono (específicamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6). Los ejemplos representativos incluyen, de modo no taxativo, metiltio, etiltio, propiltio, 10 isopropiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio, *terc*-butiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término “halógeno” o “halo” se refiere a 15 F, Cl, Br e I. El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente, en donde uno, dos o más átomos de hidrógeno o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen CCl₃, CF₃, CHCl₂, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂CF₃, CF₂CF₃, y similares.

20 A menos que se especifique lo contrario, el término “heterociclilo” o “heterociclo” se refiere a un sustituyente no aromático monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene uno o más átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, y que contiene de 3-20 átomos en el anillo, en donde 1, 2, 3 o más átomos en el anillo se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, y los átomos restantes del anillo son C. Preferentemente, el heterociclilo contiene de 3-12 átomos en el anillo (heterociclilo 25 de 3-12 miembros), más preferentemente de 3-10 átomos en el anillo (heterociclilo de 3-10 miembros), o de 3-8 átomos en el anillo (heterociclilo de 3-8 miembros), o de 3-6 átomos en el anillo (heterociclilo de 3-6 miembros), o de 4-6 átomos en el anillo (heterociclilo de 4-6 miembros), o de 5-6 átomos en el anillo (heterociclilo de 5-6 miembros). El número de heteroátomos es preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3 (es decir, 1, 2 o 3). Los 30 ejemplos de heterociclilo monocíclico incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofurano, dihidropirrolilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo y similares. Los heterociclos policíclicos incluyen heterociclos espiro, fusionados y puenteados. “Heterociclilo” puede ser un sistema de anillo monocíclico (“heterociclilo monocíclico”) o fusionado (“heterociclilo fusionado” o “ciclilo hetero-fusionado”), puenteadado (“ciclilo con puente hetero” o “heterociclilo con 35 puente”) o espiro-fusionado (“hetero-espiro ciclilo” o “espiro-heterociclilo”), tal como un sistema de anillo bicíclico (“heterociclilo bicíclico”), y puede estar saturado o parcialmente

insaturado. El sistema de anillo heterociclilo bicíclico puede incluir uno o más heteroátomos en uno o dos anillos. "Heterociclilo" también incluye un sistema de anillo en el que el anillo del heterociclilo como se definió anteriormente está fusionado con uno o más grupos carbociclilo, en donde el punto de unión está en el anillo del carbociclilo o en el anillo del heterociclilo, o "heterociclilo" también incluye un sistema de anillo en el que el anillo del heterociclilo como se definió anteriormente está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, o un sistema de anillo en el que el anillo del cicloalquilo como se definió anteriormente está fusionado con uno o más grupos heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo del heterociclilo o en el anillo del cicloalquilo, y en tales casos, el número de miembros del sistema de anillo de heterociclilo es el número de átomos de anillo del sistema de anillo resultante después de la fusión. En ciertos ejemplos, cada ejemplo de heterociclilo está independientemente opcionalmente sustituido, por ejemplo, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido con uno o más sustituyentes (un "heterociclilo sustituido"). Los grupos heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, de modo no taxativo, aziridinilo, oxiranilo y tiiranilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, de modo no taxativo, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, de modo no taxativo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, de modo no taxativo, dioxolanilo, oxatiolanilo, ditiolanilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, de modo no taxativo, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, de modo no taxativo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, de modo no taxativo, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, de modo no taxativo, triazinanilo, oxadiazinanilo, tiadiazinanilo, oxatiazinanilo y dioxazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, de modo no taxativo, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, de modo no taxativo, azocanilo, oxocanilo y tiocanilo. Un grupo heterociclilo ejemplar de 5 miembros fusionado con un anillo arilo C₆ (también denominado en la presente heterociclo 5,6-bicíclico) incluye, de modo no taxativo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofeno, benzoxazolinonilo y similares. Un grupo heterociclilo ejemplar de 6 miembros fusionado con un anillo arilo (también denominado en la presente heterociclo 6,6-bicíclico) incluye, de modo no taxativo, tetrahydroquinolinilo,

tetrahidroisoquinolinilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, "heterocicloalquilo" se refiere a un "heterociclilo" o "heterociclo" monocíclico, saturado como se definió anteriormente, en donde los átomos del anillo se definen como anteriormente, es decir, que contienen de 3-20 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 3-20 miembros") y que tienen de 1-4 (1, 2, 3 o 4), preferentemente de 1-3 (1, 2 o 3) heteroátomos, en donde el heteroátomo se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Preferentemente, el heterocicloalquilo contiene de 3-12 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 3-12 miembros"), más preferentemente de 3-10 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 3-10 miembros"), más preferentemente de 3-8 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 3-8 miembros"), más preferentemente de 4-7 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 4-7 miembros"), más preferentemente de 5-10 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 5-10 miembros") y más preferentemente de 5-6 átomos en el anillo ("heterocicloalquilo de 5-6 miembros"). En ciertos ejemplos, cada ejemplo de heterocicloalquilo está independientemente opcionalmente sustituido, por ejemplo, no sustituido (un "heterocicloalquilo no sustituido") o sustituido con uno o más sustituyentes (un "heterocicloalquilo sustituido"). En la descripción anterior se ha proporcionado una parte de los grupos "heterocicloalquilo" ejemplares para "heterociclilo" o "heterociclo", y el grupo "heterocicloalquilo" también incluye, pero no se limita a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrofuranilo, oxanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, oxazolidinilo, dioxanilo, ditianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidina y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" o "grupo de anillo aromático" se refiere a sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que contienen de 6-16 átomos de carbono, o de 6-14 átomos de carbono, o de 6-12 átomos de carbono, o de 6-10 átomos de carbono, preferentemente de 6-10 átomos de carbono. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "grupo de anillo aromático". Los ejemplos de grupos arilo pueden incluir, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, pirenilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" o "grupo de anillo heteroaromático" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico aromático que contiene una estructura de 5-14 miembros, o preferentemente una estructura de 5-10 miembros, o preferentemente una estructura de 5-8 miembros, más preferentemente una estructura de 5-6 miembros, en donde 1, 2, 3 o más átomos del anillo son heteroátomos y

el(los) átomo(s) del anillo restante(s) es(son) carbono, el(los) heteroátomo(s) se selecciona(n) independientemente del grupo que consiste en O, N y S, y el número de heteroátomos es preferentemente 1, 2 o 3. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, furanilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, 5 pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, ftalazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pteridinilo, purinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzopiridilo, benzopirimidinilo, benzopirazinilo, bencimidazolilo, benzoftalazinilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 10 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal farmacéutica" hace referencia a aquellas sales que, dentro del ámbito del 15 criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con tejidos de mamíferos, en particular tejidos humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Por ejemplo, las sales médicamente aceptables de aminas, ácidos carboxílicos y otros tipos de compuestos son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de acuerdo con la presente solicitud, o por 20 separado haciendo reaccionar la base libre o el ácido libre con un reactivo apropiado.

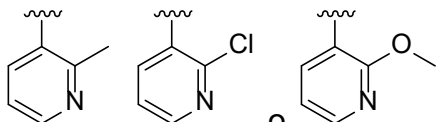
Los compuestos de acuerdo con la presente solicitud también incluyen un "derivado isotópico" de estos. A menos que se especifique lo contrario, el término "derivado isotópico" 25 significa que los compuestos de acuerdo con la presente solicitud pueden existir en forma marcada o enriquecida isotópicamente, y contener uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico del átomo que se encuentra más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los isótopos que se utilizan habitualmente como marcadores isotópicos son: isótopos de hidrógeno: ^2H y ^3H ; isótopos de carbono: ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de 30 cloro: ^{35}Cl y ^{37}Cl ; isótopos de flúor: ^{18}F ; isótopos de yodo: ^{123}I y ^{125}I ; isótopos de nitrógeno: ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno: ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; e isótopo de azufre: ^{35}S . Estos compuestos etiquetados isotópicamente se pueden utilizar para estudiar la distribución de moléculas farmacéuticas en los tejidos. En particular, el ^3H y el ^{13}C son los más utilizados debido a su 35 facilidad de etiquetado y detección. La sustitución con ciertos isótopos pesados, como el hidrógeno pesado (^2H), puede mejorar la estabilidad metabólica y prolongar la vida media, logrando así el propósito de reducir la dosis y proporcionar ventajas terapéuticas. Los

compuestos etiquetados isotópicamente generalmente se sintetizan a partir de materiales de partida etiquetados de la misma manera que los compuestos no etiquetados isotópicamente utilizando técnicas sintéticas conocidas.

5 Los compuestos de acuerdo con la presente solicitud también incluyen un “solvato” de estos. A menos que se especifique lo contrario, el término “solvato” significa una asociación física de un compuesto de la presente solicitud con una o más moléculas de solvente, ya sean orgánicos o inorgánicos. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En determinadas instancias, el solvato puede ser capaz de aislamiento, por
10 ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición desordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de moléculas de solvente. “Solvato” abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos ejemplares
15 incluyen, de modo no taxativo, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son muy conocidos en la técnica.

A menos que se especifique lo contrario, el término “estereoisómeros” se refiere a un compuesto que tiene la constitución química idéntica, pero que difiere en cuanto a la
20 disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, confómeros (rotámeros), isómeros geométricos (cis/trans), atropisómeros y similares. Una mezcla de los estereoisómeros resultantes se puede separar en isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, sobre la base de una
25 diferencia en una propiedad fisicoquímica de los componentes.

El término “atropisómero” se refiere a un estereoisómero conformacional que se produce cuando se impide o se ralentiza considerablemente la rotación alrededor de un enlace simple en una molécula, debido a interacciones estéricas con otras partes de la
30 molécula. Los compuestos de la presente solicitud incluyen todos los atropisómeros como un único atropisómero o como una mezcla no especificada de cada uno. Si la barrera rotacional alrededor de un enlace simple es suficientemente alta y la interconversión entre conformaciones es suficientemente lenta, entonces se puede permitir la separación y el aislamiento de especies isoméricas como compuestos distintos. Por ejemplo, un grupo tal

35 como, de modo no taxativo, el siguiente grupo R1 , puede

exhibir una rotación restringida.

A menos que se especifique lo contrario, el término “tautómero” se refiere a isómeros estructurales con diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Si el tautomería es posible (por ejemplo, en solución), se puede lograr un equilibrio químico de tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, como las isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

A menos que se especifique lo contrario, las fórmulas estructurales representadas en la presente incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)): por ejemplo, configuraciones R y S que contienen un centro asimétrico, isómeros (Z) y (E) de doble enlace, e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales de los compuestos de la presente solicitud o mezclas de enantiómeros, diastereómeros o isómeros geométricos (o isómeros conformacionales) de estos están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente solicitud también incluyen un “profármaco” de estos. A menos que se especifique lo contrario, el término “profármaco” se refiere a un fármaco que se convierte en su fármaco original in vivo. Los profármacos suelen ser útiles y pueden mejorar algunas de las propiedades físicas o biológicas identificadas e indeseables. Las propiedades físicas generalmente están relacionadas con la solubilidad (solubilidad excesiva o insuficiente en lípidos o agua) o la estabilidad, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluyen un metabolismo demasiado rápido o una biodisponibilidad deficiente, que pueden estar relacionadas con las propiedades físicas y químicas. Por ejemplo, un profármaco puede ser biodisponible mediante administración oral, mientras que su fármaco original no lo es. La solubilidad de un profármaco en una composición farmacéutica también se mejora en comparación con su fármaco original. Un ejemplo de un profármaco puede ser, pero no se limita a, cualquiera de los compuestos de la presente solicitud, que se administra como un éster (“profármaco”) para facilitar la administración a través de las membranas celulares, donde su solubilidad en agua es perjudicial para la migración, pero beneficiosa una vez que el profármaco ingresa a una célula, y el profármaco se metaboliza e hidroliza posteriormente a un ácido carboxílico, es decir, la entidad activa. Otro ejemplo de profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo

ácido, en el que el péptido se metaboliza para liberar un resto activo.

Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos de preparación, Ejemplos y en otras partes del presente de la presente son:

- 5 DMF N,N-dimetilformamida
- DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecil-7-eno
- DIEA N,N-diisopropiletilamina
- SPhos 2-biciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
- PyBop 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinil hexafluorofosfato
- 10

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA PRESENTE SOLICITUD

La presente solicitud diseña una clase de compuestos estructuralmente novedosos
15 que proporcionan una nueva dirección para el tratamiento de enfermedades, como los
tumores. Los ensayos enzimáticos mostraron que los compuestos de la presente solicitud
tienen fuertes efectos inhibidores sobre MAT2A. Los compuestos exhiben una actividad de
proliferación celular más fuerte en células HCT116 de tipo de inactivación de MTAP, mientras
que exhiben una actividad de proliferación celular más débil en células HCT116 de tipo
20 salvaje MTAP, mostrando así una mejor selectividad. Los compuestos tienen buenos efectos
terapéuticos in vivo. Además, el ensayo de actividad de la enzima UGT1A1 humana mostró
que los compuestos de la presente solicitud tenían un bajo riesgo de inhibir UGT1A1. Los
experimentos farmacocinéticos demostraron que los compuestos de la presente solicitud
tienen una alta biodisponibilidad oral y una buena correlación dosis-exposición. El
25 experimento hERG mostró que los compuestos de la presente solicitud tenían poca
cardiotoxicidad. Además, la presente solicitud ha estudiado un método de síntesis
específico, que es simple en su proceso, conveniente en su operación y propicio para la
producción y aplicación industrial a gran escala.

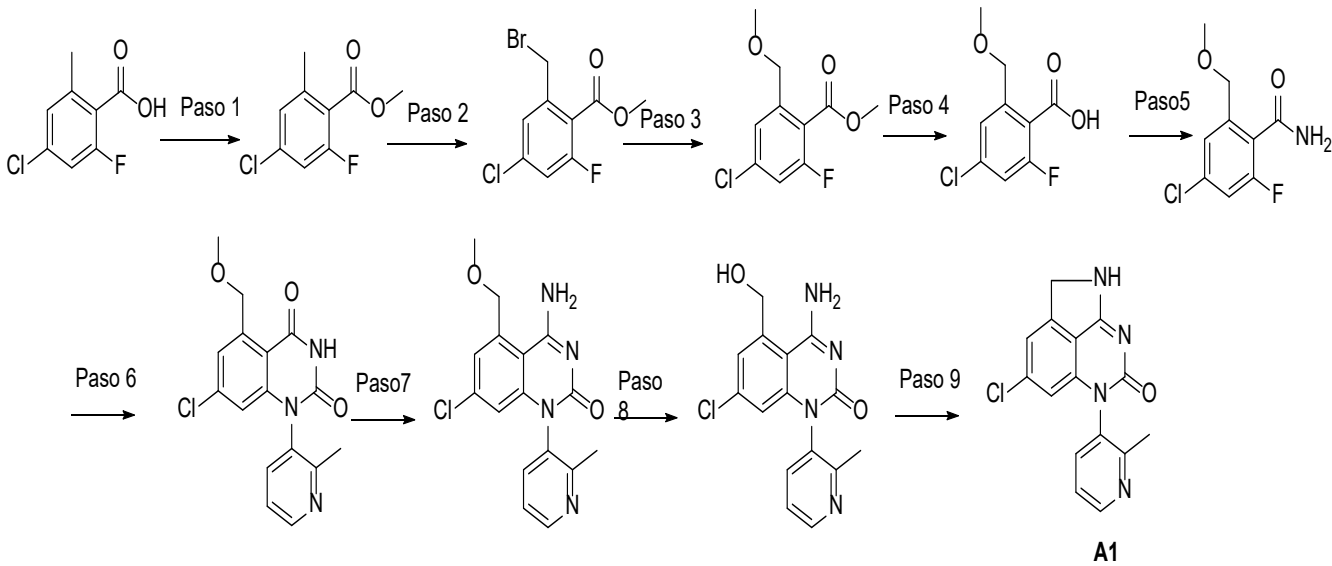
30
EJEMPLO

La presente solicitud se explicará con más detalle a continuación junto con ejemplos
específicos. Debe entenderse que estos ejemplos solo se utilizan para ilustrar la presente
35 solicitud y no pretenden limitar el alcance de la presente solicitud. Para un método
experimental sin especificar condiciones específicas en los siguientes ejemplos,
normalmente se lleva a cabo siguiendo condiciones convencionales o recomendadas por el

fabricante. A menos que se defina lo contrario, todos los términos profesionales y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona con conocimientos ordinarios en la técnica. Además, cualquier método y material similar o equivalente a los aquí descritos puede aplicarse a los métodos de la presente solicitud. Los métodos de implementación y materiales preferidos que se muestran en la presente son solo ilustrativos.

Los siguientes Ejemplos son Ejemplos de preparación de los compuestos ejemplares de la presente solicitud.

Ejemplo 1: 7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (A1)



Paso 1: síntesis de 4-cloro-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron ácido 4-cloro-2-fluoro-6-metilbenzoico (8,44 g, 44,70 mmol) y diclorometano (100 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (8,51 g, 67,10 mmol) y DMF (0,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción monitoreada por TLC, el solvente se eliminó a presión reducida. Se agregaron metanol (200 ml) y metóxido de sodio 5 M (13,41 ml, 67,05 mmol) al residuo resultante y se dejó reaccionar durante 0,5 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida, se añadieron 100 ml de agua y luego la mezcla resultante se extrajo con 80 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentraron para proporcionar el producto del título, 4-cloro-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (8,43 g, rendimiento del 93 %).

Paso 2: síntesis de 2-(bromometil)-4-cloro-6-fluorobenzoato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 4-cloro-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (8,43 g, 41,70 mmol), NBS (9,66 g, 54,27 mmol), azodiisobutironitrilo (2,05 g, 12,50 mmol) y tetracloruro de carbono (160 ml). La mezcla resultante se calentó a 85 °C y se reaccionó durante 8 h. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se usó como estaba para la siguiente etapa.

Paso 3: síntesis de 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzoato de metilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el producto concentrado obtenido en el paso anterior, 2-(bromometil)-4-cloro-6-fluorobenzoato de metilo, metóxido de sodio 5 M (12,51 ml, 62,55 mmol) y metanol (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se reaccionó durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida, se añadieron 100 ml de agua y luego la mezcla resultante se extrajo con 80 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para obtener 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzoato de metilo (5,1 g, 53 % de rendimiento en dos pasos).

Paso 4: Síntesis de ácido 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzoico

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzoato de metilo (4,60 g, 19,70 mmol), hidróxido de sodio (3,10 g, 79,09 mmol), metanol (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se reaccionó con agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla resultante se ajustó a un pH de 4~5 con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo con 80 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentraron para proporcionar el producto del título, ácido 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzoico (4,24 g, rendimiento del 98,1 %). ESI-MS (m/z): 217,0[M-H]⁻.

Paso 5: síntesis de 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, ácido 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzoico (4,24 g, 19,39 mmol), cloruro de amonio (1,35 g, 25,21 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (11,06 g, 29,09 mmol) y DMF (35 ml), seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (5,0 g, 38,78 mmol). La mezcla de reacción se reaccionó a temperatura

ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se añadieron 200 ml de agua y luego la mezcla resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título, 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzamida (2,50 g, 59% de rendimiento). ESI-MS (m/z): 218,0[M+H]⁺.

Paso 6: síntesis de 7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 4-cloro-2-fluoro-6-(metoximetil)benzamida (300 mg, 1,37 mmol), cloruro de oxalilo (174 µL, 2,06 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se reaccionó. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadió 2-metilpiridin-3-amina (149 mg, 1,37 mmol) a la solución de reacción y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 1 M (5,48 ml, 5,48 mmol) a la solución de reacción y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla resultante se ajustó a un pH de 6~7 con ácido acético y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, para proporcionar el producto del título, 7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (310 mg, rendimiento del 68 %), ESI-MS (m/z): 332,1 [M+H]⁺.

Paso 7: síntesis de 4-amino-7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (286 mg, 0,86 mmol), oxiclورو de fósforo (262 mg, 2,58 mmol), N,N-diisopropiletilamina (749 µL, 4,31 mmol) y dioxano anhidro (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C y se reaccionó con agitación. Después de completar la reacción, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua con amoníaco (5 ml) a la solución de reacción, y se reaccionó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Al finalizar la reacción, se agregó 100 ml de agua a la solución de reacción. La siguiente mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se concentraron

y se purificaron por cromatografía en columna, para proporcionar el producto del título, 4-amino-7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona (170 mg, rendimiento del 60%), ESI-MS (m/z): 331,1[M+H]⁺.

5 **Paso 8: síntesis de 4-amino-7-cloro-5-(hidroximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona**

A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 4-amino-7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0,45 mmol), tribromuro de boro (750 µL) y diclorometano (7,5 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar la reacción, se agregó 100 ml de agua a la solución de reacción. La mezcla resultante se ajustó a un pH de alrededor de 7 con hidróxido de sodio y luego se extrajo con 100 ml de diclorometano tres veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico, se concentraron y se purificaron directamente mediante cromatografía en columna, para obtener el producto del título, 4-amino-7-cloro-5-(hidroximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona (100 mg, rendimiento del 70%), ESI-MS (m/z): 317,1[M+H]⁺.

20 **Paso 9: síntesis de 7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona**

A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 4-amino-7-cloro-5-(hidroximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,32 mmol), N-bromosuccinimida (64 mg, 0,38 mmol), trifenilfosfina (124 mg, 0,47 mmol), trietilamina (96 mg, 0,95 mmol) y diclorometano (5 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (43 mg, 0,38 mmol) y la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua a la solución de reacción, y luego la mezcla resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se concentraron y se purificaron directamente por cromatografía en columna, para proporcionar el producto del título, 7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (40 mg, rendimiento del 42 %), ESI-MS (m/z): 299,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

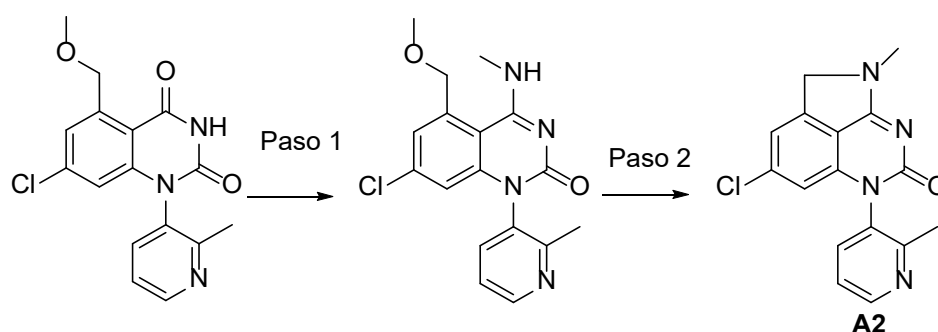
Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A1-P1 y A1-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A1-P1, ESI-MS (m/z): 299,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,39

(s, 1H), 8,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). A1-P2, ESI-MS (m/z): 299,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,39 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

5

Ejemplo 2: 7-cloro-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona

(A2)



10 Paso 1: síntesis de 7-cloro-5-(metoximetil)-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 7-cloro-5-(metoximetil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (100 mg, 0,30 mmol), oxicloruro de fósforo (137 mg, 0,90 mmol), N,N-diisopropiletilamina (194 mg, 1,51 mmol) y dioxano anhidro (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C y se reaccionó con agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió una solución acuosa de metilamina (5 ml) a la solución de reacción y luego se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua a la solución de reacción, y luego la mezcla se extrajo con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentraron para proporcionar el producto del título, 7-cloro-5-(metoximetil)-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona (104 mg, 100 % rendimiento), ESI-MS (m/z): 345,1[M+H]⁺.

25

Paso 2: síntesis de 7-cloro-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona

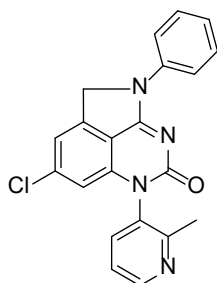
A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 7-cloro-5-(metoximetil)-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1*H*)-ona (104 mg, 0,30 mmol), tribromuro de boro (500 μ L) y diclorometano (5 ml). La mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar la

30

reacción, se agregó 100 ml de agua a la solución de reacción. La solución resultante se ajustó al pH de alrededor de 7 con hidróxido de sodio y luego se extrajo con 100 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, para proporcionar el producto del título, 7-cloro-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrollo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (35 mg, 37 % de rendimiento), ESI-MS (*m/z*): 313,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 – 8,54 (m, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,92(s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A2-P1 y A2-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A2-P1, ESI-MS (*m/z*): 313,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 – 8,54 (m, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,92(s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). A2-P2, ESI-MS (*m/z*): 313,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 – 8,54 (m, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,92(s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 3: 7-cloro-4-fenil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrollo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (A3)

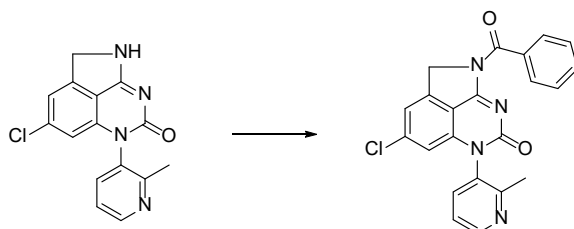


De acuerdo con el método sintético del Compuesto **A2** con anilina como material de partida, se obtuvo 7-cloro-4-fenil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrollo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (15 mg, rendimiento del 56 %), ESI-MS (*m/z*): 375,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A3-P1 y A3-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A3-P1, ESI-MS (*m/z*): 375,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). A3-P2, ESI-MS (*m/z*): 375,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ

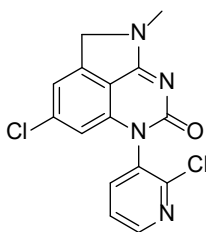
8,61 (dd, $J = 4,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,80 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 7,8, 4,9$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

5 Ejemplo 4: 7-cloro-4 benzoil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (A4)



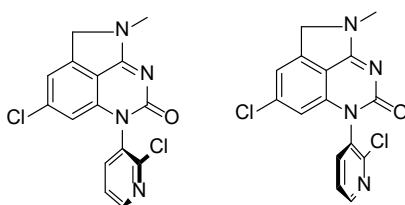
A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron el Compuesto A1 (27 mg, 0,09 mmol) y diclorometano (5 ml), seguido de la adición de trietilamina (27 mg, 0,27 mmol) y cloruro de benzoilo (19 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se reaccionó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna, para proporcionar el producto del título, 7-cloro-4-benzoil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (25 mg, rendimiento del 64 %), ESI-MS (m/z): 403,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,62(t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,46-7,45 (m, $J = 7,9, 5,0$ Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

20 Ejemplo 5: 7-cloro-4 metil-1-(2-cloropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (A16)



De acuerdo con el método sintético del Compuesto **A2** con metilamina como material de partida, se obtuvo 7-cloro-4-metil-1-(2-cloropiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (205 mg, rendimiento del 63 %), ESI-MS (m/z): 333,0[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,7$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

El compuesto **A16** es un compuesto quiral axial que contiene dos atropisómeros, como se muestra en las siguientes fórmulas de estructura:

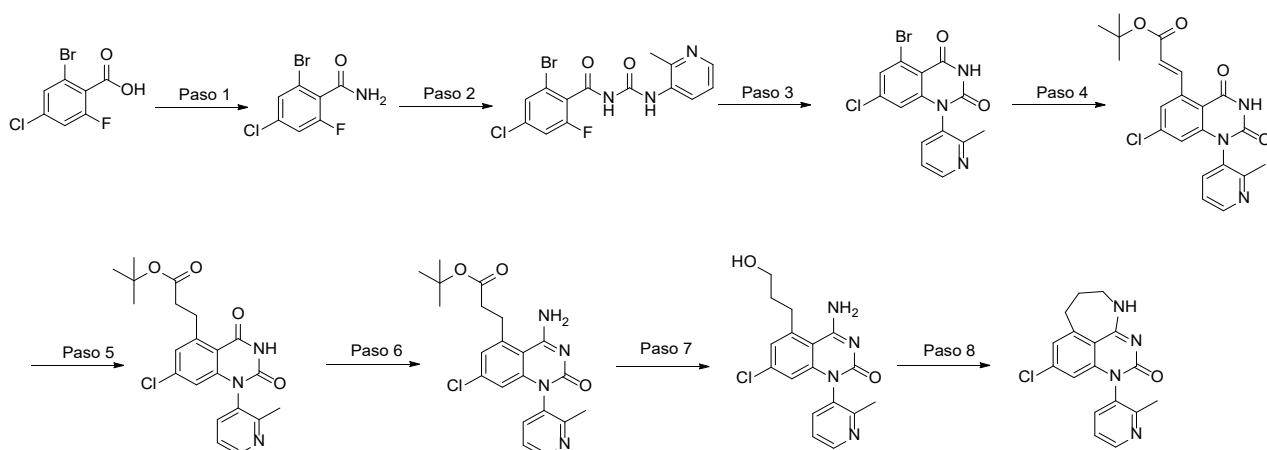


El compuesto **A16** se separó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (instrumento: SFC 150, columna: Daicel CHIRALCEL AD, 250 mm*30 mm, 10 μ M, fase móvil: CO₂ : EtOH=70:30, velocidad de flujo: 80 g/min, longitud de onda: 214 nm, temperatura: 35 °C) para proporcionar el compuesto A16-P1 (el primer isómero eluyente) y A16-P2 (el segundo isómero eluyente), sucesivamente. Luego, los dos compuestos se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (instrumento: Waters e2695-2998, columna: IG-3 (150 mm*4,6 mm, 3 μ m), fase móvil: dietilamina al 0,1 % en n-hexano: Etanol = 30:70, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, longitud de onda: 239 nm, temperatura de la columna: 30 °C), con un tiempo de retención del compuesto A16-P1 de 4,89 min y un tiempo de retención del compuesto A16-P2 de 7,73 min.

Compuesto A16-P1, ESI-MS (m/z): 333,0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

Compuesto A16-P2, ESI-MS (m/z): 333,0[M+H]⁺ ; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

Ejemplo 6: 9-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroazepino[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (B1)



25 Paso 1: 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzamida

A diclorometano (100 ml) se añadió ácido 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzoico (2,5 g,

10 mmol), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (3,2 g, 25 mmol) y dos gotas de DMF en un baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Al finalizar la reacción, el sistema de reacción se concentró. Se añadió dioxano (100 ml), seguido de la adición de agua con amoníaco (2,8 g, 50 mmol) gota a gota en un baño de
5 hielo, y luego la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar con agitación. Al finalizar la reacción, la solución de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-bromo-4-cloro-
10 6-fluorobenzamida (2 g, rendimiento del 80 %). ESI-MS (m/z): 251,9[M+H]⁺.

Paso 2: 2-bromo-4-cloro-6-fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)benzamida

Al tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió 2-bromo-4-cloro-6-fluorobenzamida (990 mg, 3,9 mmol), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (541 mg, 4,3 mmol). La mezcla
15 resultante se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se añadió a una solución de 2-metilpiridin-3-amina (426 mg, 3,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, la solución de reacción se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano cinco veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con
20 solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-bromo-4-cloro-6-fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)benzamida (1,4 g, rendimiento del 93 %). ESI-MS (m/z): 386,0[M+H]⁺.

Paso 3: 5-bromo-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

25 A tetrahidrofurano (30 ml) se añadió 2-bromo-4-cloro-6-fluoro-N-((2-metilpiridin-3-il)carbamoil)benzamida (560 mg, 1,45 mmol), seguido de la adición de 1 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (2,9 ml, 2,9 mmol) gota a gota en un baño de hielo, y luego la reacción se agitó en un baño de hielo. Una vez completada la reacción, a la solución de reacción se añadió agua (200 ml) y el pH de la solución de reacción se ajustó a alrededor
30 de 5 con ácido acético. Después de agitar durante varios minutos, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, para obtener el producto crudo, que se purificó con acetato de etilo y se secó para obtener 5-bromo-7-cloro-1-(2-
35 metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (400 mg, rendimiento del 75 %). ESI-MS (m/z): 366,0 [M+H]⁺: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,8 Hz,

$J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 6,30 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 2,28 (s, 3H).

Paso 4: 3-(7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-5-il)acrilato de *terc*-butilo

5 A DMF (5 ml) se añadió 5-bromo-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0,41 mmol), seguido de la adición de acrilato de *terc*-butilo (263 mg, 2,05 mmol), acetato de paladio (18 mg, 0,082 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (50 mg, 0,164 mmol) y carbonato de potasio (113 mg, 0,8 mmol). El sistema de reacción se agitó y reaccionó a 140 °C bajo atmósfera de argón. Al finalizar la reacción, la solución de reacción
10 se enfrió y se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, para proporcionar el producto crudo, que se separó y se purificó por cromatografía de capa fina (solvente de desarrollo: diclorometano : metanol = 20:1) para
15 proporcionar 3-(7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-5-il)acrilato de *terc*-butilo (120 mg, rendimiento del 71%). ESI-MS (m/z): 414,1[M+H]⁺.

Paso 5: 3-(7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-5-il)propionato de *terc*-butilo

20 A tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 3-(7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-5-il)acrilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,29 mmol), seguido de la adición de metanol (1 ml). Se añadió borohidruro de sodio (55 mg, 1,45 mmol) en un baño de hielo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, y luego la mezcla resultante se extrajo con
25 acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía de capa fina (solvente de desarrollo: diclorometano : metanol = 20:1) para proporcionar 3-(7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dicarbonil-1,2,3,4-
30 tetrahidroquinazolin-5-il)propionato de *terc*-butilo (100 mg, rendimiento del 83%). ESI-MS (m/z): 416,1[M+H]⁺.

Paso 6: 3-(4-amino-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-carbonil-1,2-dihidroquinazolin-5-il)propionato de *terc*-butilo

35 A dioxano (10 ml) se le añadió 3-(7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-5-il)propionato de *terc*-butilo (100 mg, 0,24 mmol), seguido de la adición de oxiclورو de fósforo (110 mg, 0,72 mmol) y DIEA (155 mg, 1,2 mmol). La mezcla

resultante se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar, se añadió agua con amoníaco (0,2 ml) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, y luego la solución se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se separó y se purificó por cromatografía de capa fina (solvente de desarrollo: diclorometano:metanol = 15:1) para proporcionar 3-(4-amino-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-carbonil-1,2-dihidroquinazolin-5-il)propionato de *terc*-butilo (50 mg, rendimiento del 50 %). ESI-MS (m/z): 415,1[M+H]⁺.

Paso 7: 4-amino-7-cloro-5-(3-hidroxipropil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona

A tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 3-(4-amino-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-2-carbonil-1,2-dihidroquinazolin-5-il)propionato de *terc*-butilo (50 mg, 0,12 mmol), seguido de la adición de hidruro de litio y aluminio (13 mg, 0,36 mmol) en un baño de hielo, y la reacción se agitó en un baño de hielo. Al finalizar la reacción, se agregó 1 ml de metanol a la solución de reacción. La mezcla resultante se concentró y luego se separó y se purificó por cromatografía de capa fina (solvente de desarrollo: diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar 4-amino-7-cloro-5-(3-hidroxipropil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona (30 mg, rendimiento del 73%). ESI-MS (m/z): 345,1[M+H]⁺.

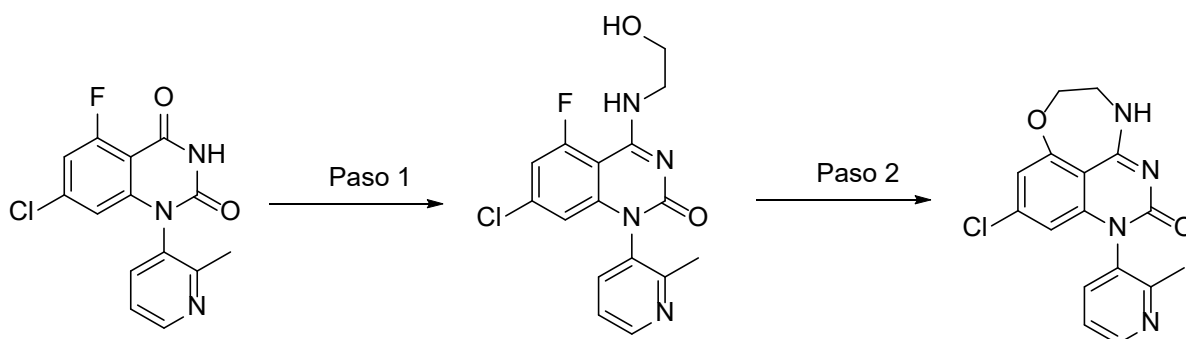
Etapas 8: 9-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroazepino[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona

A diclorometano (10 ml) se añadió 4-amino-7-cloro-5-(3-hidroxipropil)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona (30 mg, 0,087 mmol), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (9 mg, 0,087 mmol), trietilamina (18 mg, 0,18 mmol) y trifenilfosfina (33 mg, 0,132 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadieron en porciones cloruro de metanosulfonilo (45 mg) y trietilamina (36 mg). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar la reacción, se añadió una pequeña cantidad de metanol para inactivar la reacción. Después de la concentración, el residuo se separó y se purificó mediante cromatografía de capa fina con un solvente revelador de diclorometano: acetato de etilo: metanol = 5:5:1. Las capas de producto se recogieron y combinaron. Las capas de producto combinadas se enjuagaron y se concentraron para proporcionar 9-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroazepino[2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (3,5 mg, rendimiento del 12 %), ESI-MS (m/z): 327,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (br, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*₁ = 7,8 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,65-

3,62(m, 2H), 3,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, B1-P1 y B1-P2, siguiendo el método de resolución de A16. B1-P1, ESI-MS (m/z): 327,1[M+H]⁺: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (br, 1H), 8,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,65-3,62(m, 2H), 3,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H). B2-P1, ESI-MS (m/z): 327,1[M+H]⁺: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (br, 1H), 8,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J_1 = 7,8$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,65-3,62(m, 2H), 3,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 2H).

Ejemplo 7: 9-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(4H)-ona (B2)



De acuerdo con el método de síntesis de 5-bromo-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona con ácido 4-cloro-2,6-difluorobenzoico y 2-metilpiridin-3-amina como materiales de partida, se obtuvo 7-cloro-5-fluoro-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona, ESI-MS (m/z): 306,1[M+H]⁺.

Paso 1: 7-cloro-5-fluoro-4-((2-hidroxietil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona

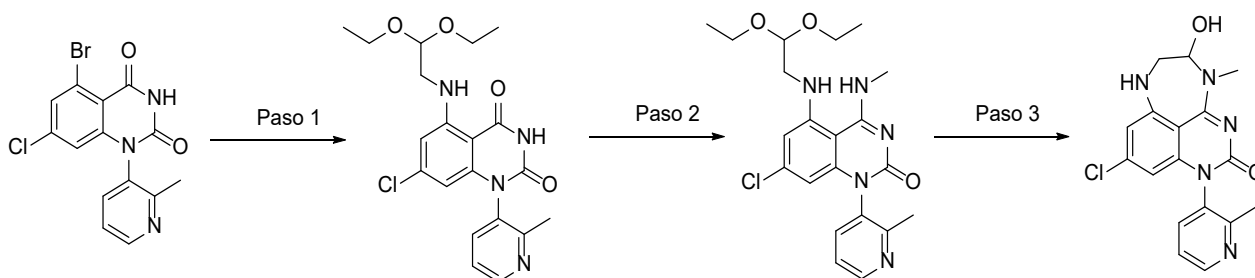
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 7-cloro-5-fluoro-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 0,64 mmol) y dioxano (10 ml), seguido de la adición de oxicloruro de fósforo (292 mg, 1,92 mmol) y diisopropiletilamina (420 mg, 3,27 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió aminoetanol (200 mg, 3,27 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua y luego la mezcla resultante se extrajo con 300 ml de acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar 7-cloro-5-fluoro-4-((2-hidroxietil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona (100 mg,

rendimiento del 45 %), ESI-MS (m/z): 349,1 [M+H]⁺;

Paso 2: 9-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(4H)-ona

5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 7-cloro-5-fluoro-4-((2-hidroxietil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona (100 mg, 0,29 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml), seguido de la adición de hidruro de sodio (23 mg, 0,57 mmol) con agitación en un baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua y
10 luego la mezcla resultante se extrajo con 200 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua dos veces, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, y se purificaron por cromatografía de capa fina para proporcionar 9-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-[1,4]oxazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(4H)-ona (13 mg, rendimiento del
15 13 %), ESI-MS (m/z): 329,1[M+H]⁺.

Ejemplo 8: 9-cloro-5-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(1H)-ona (B3)



Paso 1: 7-cloro-5-((2,2-dietoxietil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 5-bromo-7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 1,37 mmol), aminoacetaldehído dietil acetal (364 mg, 2,74 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (128 mg, 0,14 mmol), 1,1'-binaftil-2,2'-bis(difenilfosfino) (174 mg, 0,28 mmol), *tert*-butóxido de sodio (395 mg, 4,1 mmol) y tolueno (10 ml). Después de purgar con gas de nitrógeno, la reacción se agitó a 100 °C. Una vez completada la reacción, la reacción se enfrió y se agregaron 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 200 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico
25 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna para obtener 7-cloro-5-((2,2-dietoxietil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 87 % de rendimiento). ESI-MS (m/z): 419,1[M+H]⁺.
30

Paso 2: 7-cloro-5-((2,2-dietoxietil)amino)-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior 7-cloro-5-((2,2-dietoxietil)amino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg, 0,48 mmol) y dioxano (10 ml), seguido de la adición de oxiclورو de fósforo (218 mg, 1,44 mmol) y diisopropiletilamina (310 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió una solución acuosa de metilamina y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y concentraron, y se separaron y purificaron mediante cromatografía en columna para obtener 7-cloro-5-((2,2-dietoxietil)amino)-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona (100 mg, 48 % de rendimiento), ESI-MS (m/z): 432,2[M+H]⁺.

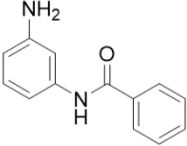
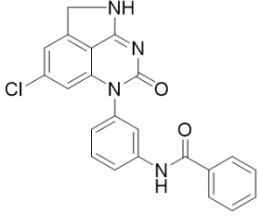
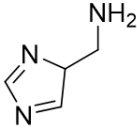
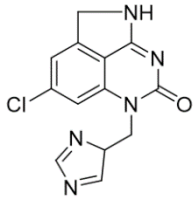
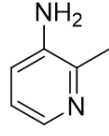
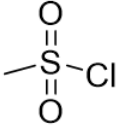
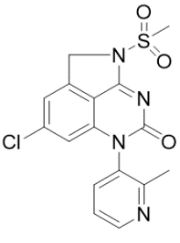
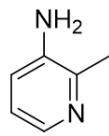
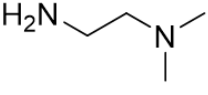
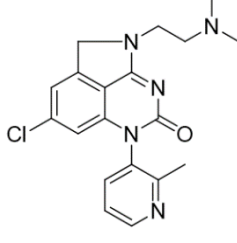
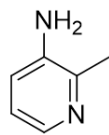
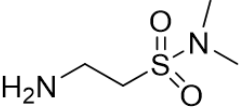
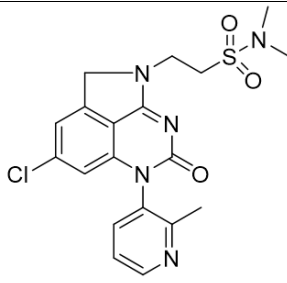
Paso 3: 9-cloro-5-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(1H)-ona

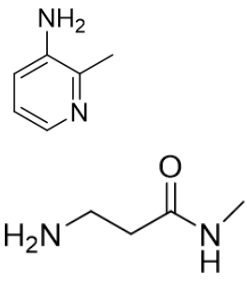
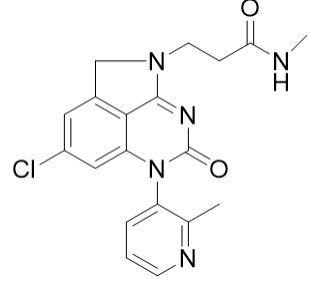
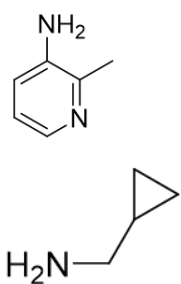
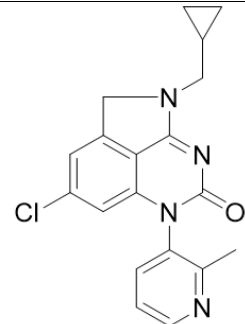
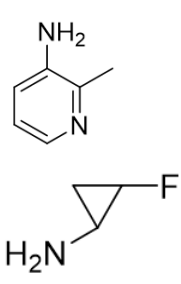
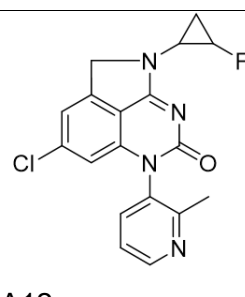
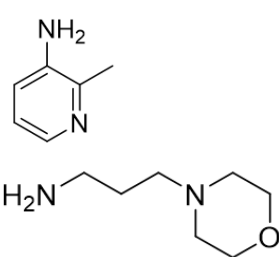
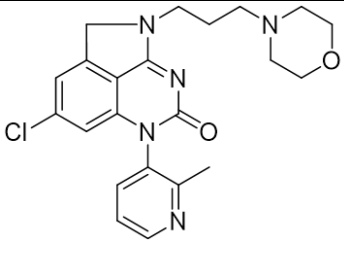
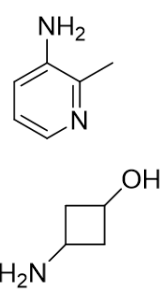
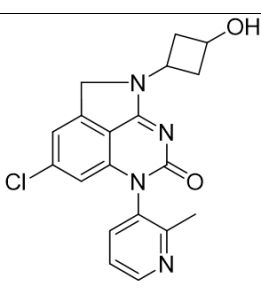
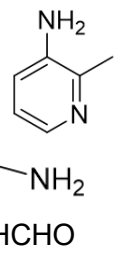
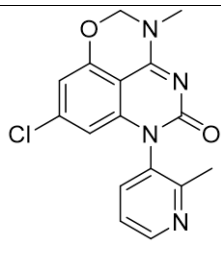
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto obtenido en el paso anterior, 7-cloro-5-((2,2-dietoxietil)amino)-4-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-3-il)quinazolin-2(1H)-ona (100 mg, 0,23 mmol) y acetonitrilo (2 ml), seguido de la adición del ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml). La reacción se agitó a 80 °C en condiciones selladas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de 100 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio dos veces. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de capa fina para proporcionar 9-cloro-5-hidroxi-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-[1,4]diazepino[5,6,7-de]quinazolin-2(1H)-ona, ESI-MS (m/z): 358,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,419 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25-5,23 (m, 2H), 4,89 (br, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,57-3,52(m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 30 Hz, 3H).

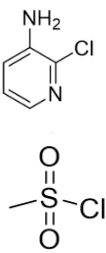
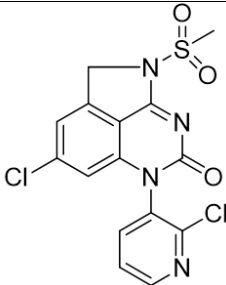
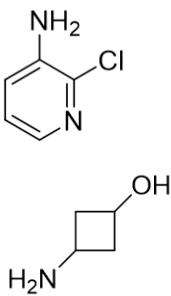
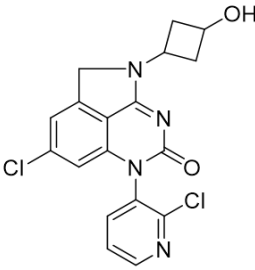
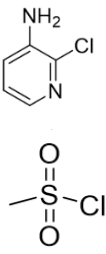
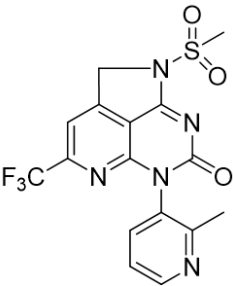
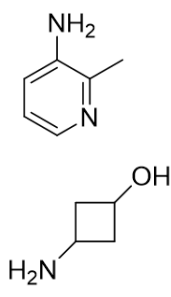
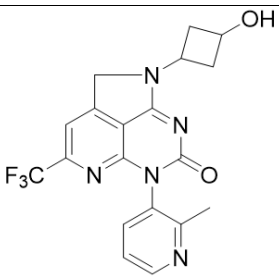
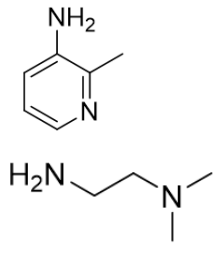
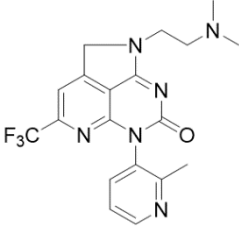
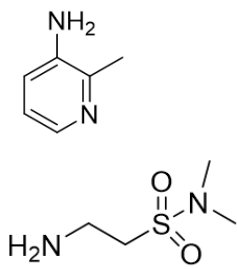
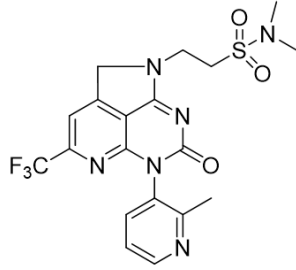
Se obtuvieron dos atropisómeros separados, B3-P1 y B3-P2, siguiendo el método de resolución de A16. B3-P1, ESI-MS (m/z): 358,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,419 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25-5,23 (m, 2H), 4,89 (br, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,57-3,52(m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,18 (d, *J* = 30 Hz, 3H). B3-P2, ESI-MS (m/z): 358,1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,419 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25-5,23 (m, 2H), 4,89 (br, 1H), 3,64-3,59 (m,

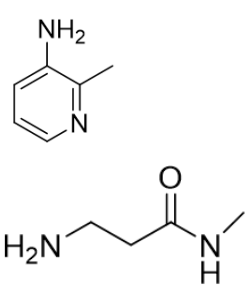
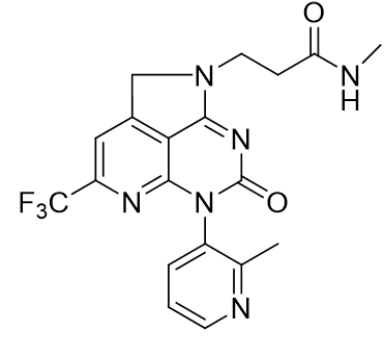
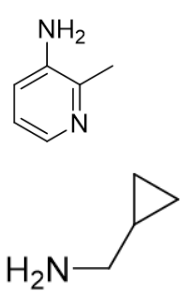
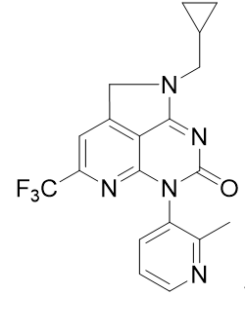
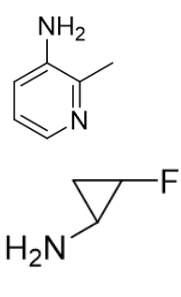
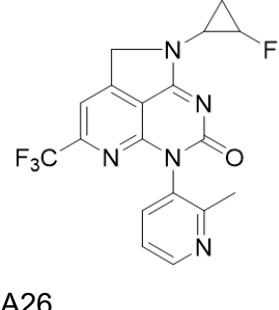
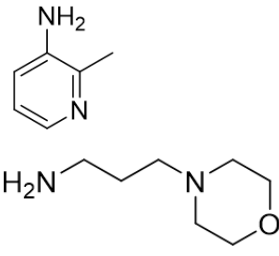
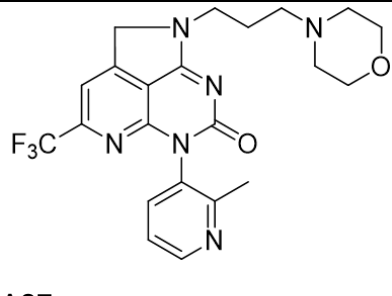
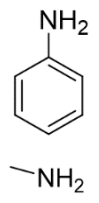
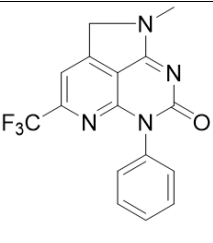
1H), 3,57-3,52(m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,18 (d, J = 30 Hz, 3H).

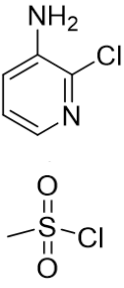
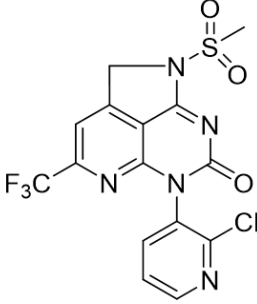
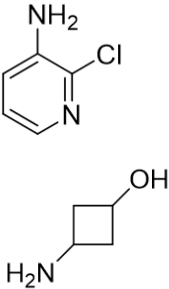
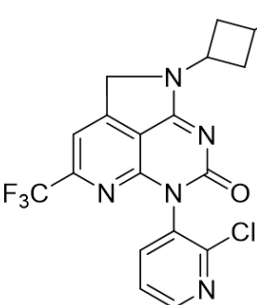
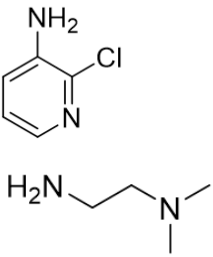
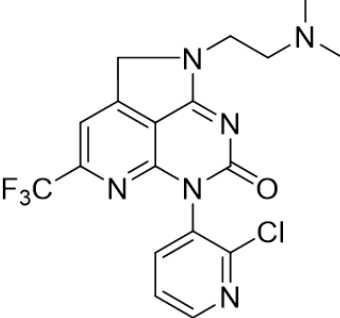
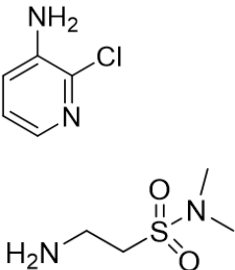
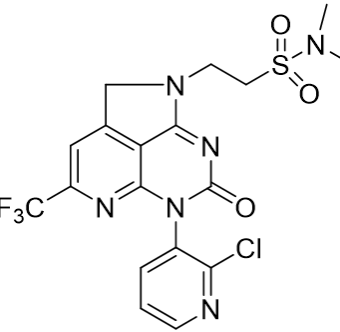
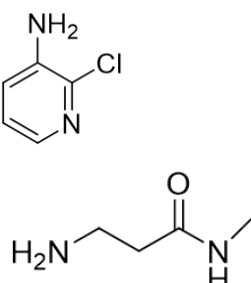
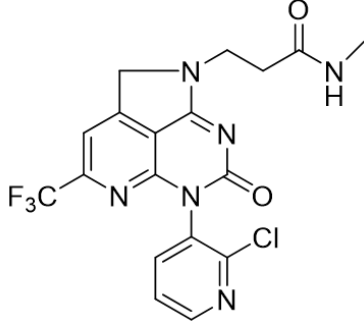
Los compuestos A5-A15, A17-A18, A20-A28 y A30-A37 se prepararon de acuerdo con métodos sintéticos similares con los intermedios correspondientes como materiales de partida.

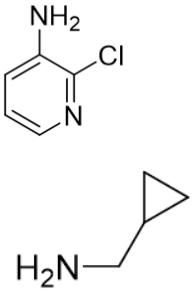
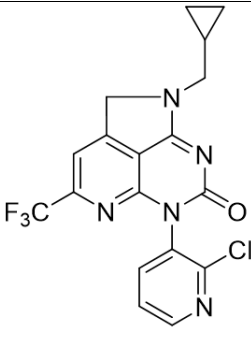
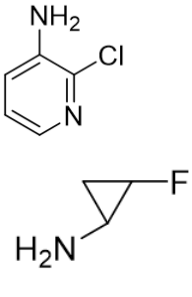
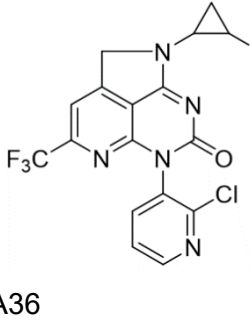
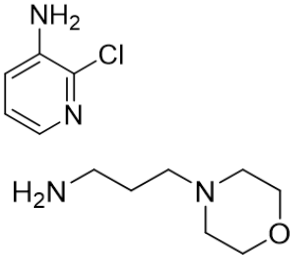
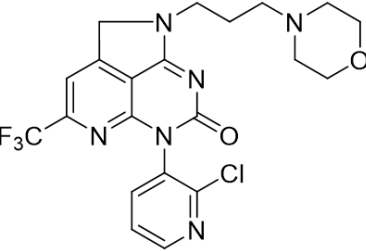
Ejemplo n.º	Método general	Materiales de partida principales	Estructura del compuesto y número de compuesto	Datos de caracterización
9	Método uno	 Agua con amoníaco	 A5	ESI-MS (m/z): 403,1[M+H] ⁺
10	Método uno	 Agua con amoníaco	 A6	ESI-MS (m/z): 288,1[M+H] ⁺
11	Método uno	 	 A7	ESI-MS (m/z): 377,1[M+H] ⁺
12	Método uno	 	 A8	ESI-MS (m/z): 370,1[M+H] ⁺
13	Método uno	 	 A9	ESI-MS (m/z): 434,1[M+H] ⁺

14	Método uno		 A10	ESI-MS (m/z): 384,1[M+H] ⁺
15	Método uno		 A11	ESI-MS (m/z): 353,1[M+H] ⁺
16	Método uno		 A12	ESI-MS (m/z): 357,1[M+H] ⁺
17	Método uno		 A13	ESI-MS (m/z): 426,1[M+H] ⁺
18	Método uno		 A14	ESI-MS (m/z): 369,1[M+H] ⁺
19	Método seis		 A15	ESI-MS (m/z): 329,1[M+H] ⁺

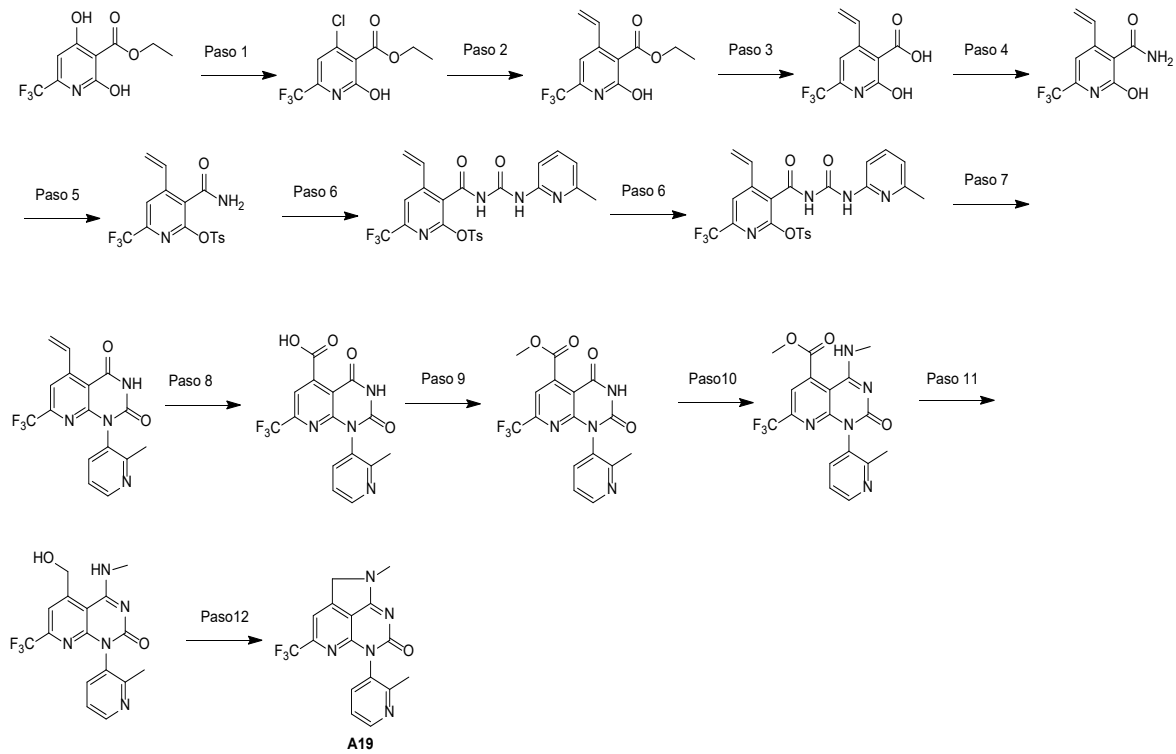
20	Método uno		 A17	ESI-MS (m/z): 397,1[M+H] ⁺
21	Método uno		 A18	ESI-MS (m/z): 389,1[M+H] ⁺
22	Método cinco		 A20	ESI-MS (m/z): 412,1[M+H] ⁺
23	Método cinco		 A21	ESI-MS (m/z): 404,1[M+H] ⁺
24	Método cinco		 A22	ESI-MS (m/z): 405,1[M+H] ⁺
25	Método cinco		 A23	ESI-MS (m/z): 469,1[M+H] ⁺

26	Método cinco		 A24	ESI-MS (m/z): 419,1[M+H] ⁺
27	Método cinco		 A25	ESI-MS (m/z): 388,1[M+H] ⁺
28	Método cinco		 A26	ESI-MS (m/z): 392,1[M+H] ⁺
29	Método cinco		 A27	ESI-MS (m/z): 461,1[M+H] ⁺
30	Método cinco		 A28	ESI-MS (m/z): 333,1[M+H] ⁺

31	Método cinco		 A30	ESI-MS (m/z): 432,1[M+H] ⁺
32	Método cinco		 A31	ESI-MS (m/z): 424,1[M+H] ⁺
33	Método cinco		 A32	ESI-MS (m/z): 425,1[M+H] ⁺
34	Método cinco		 A33	ESI-MS (m/z): 489,1[M+H] ⁺
35	Método cinco		 A34	ESI-MS (m/z): 439,1[M+H] ⁺

36	Método cinco		 A35	ESI-MS (m/z): 408,1[M+H] ⁺
37	Método cinco		 A36	ESI-MS (m/z): 412,1[M+H] ⁺
38	Método cinco		 A37	ESI-MS (m/z): 481,1[M+H] ⁺

Ejemplo 39: 2-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-2,3,5,6-tetraazanaftalen-4(5H)-ona (A19)



Paso 1: Síntesis de 4-cloro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo

A DMF (62 ml) se añadió 2,4-dihidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (sintetizado según la síntesis de referencia “Org. Process Res. Dev., 2011, 15, 788–796”) (50 g, 199,1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó y disolvió completamente. Luego, el matraz de reacción se colocó en agua helada y se le añadió lentamente POCl₃ (122,10 g, 796 mmol) gota a gota a 0 °C. Una vez completada la adición gota a gota, el matraz de reacción se colocó en un baño de aceite a 90 °C y se dejó reaccionar durante 1 hora. Después de que el análisis LCMS mostró que la reacción se completó, se preparó una solución saturada de K₂HPO₄ (2,5 L) y luego la solución de reacción se vertió en esta solución saturada lentamente y la reacción se inactivó. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0) para obtener 4-cloro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)nicotinato de etilo (35 g).

Paso 2: síntesis de 2-hidroxi-6-(trifluorometil)-4-vinilnicotinato de etilo

A un recipiente sellado de PTFE de 100 ml se le añadió el producto obtenido en el paso anterior (5 g) y viniltrifluoroborato de potasio (4,28 g), seguido de la adición de H₂O (10 ml) y dioxano (40 ml). Se añadieron SPhos (761 mg) y K₃PO₄ (11,81 g) con agitación a temperatura ambiente y se añadió Pd(OAc)₂ (416 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 90 °C y se reaccionó durante 48 h. Después de que el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró directamente a presión reducida para eliminar el solvente y luego se purificó mediante una columna de gel de sílice ((SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 10:1)) para proporcionar 2-hidroxi-6-(trifluorometil)-4-vinilnicotinato de etilo (2,57 g).

Paso 3: síntesis del ácido 2-hidroxi-6-(trifluorometil)-4-vinilnicotínico

A un solvente mixto de MeOH (110 ml), THF (110 ml) y H₂O (55 ml) se añadió el producto obtenido en el paso anterior (18 g, 1 eq.) a temperatura ambiente, seguido de la adición de NaOH (6,43 g, 3 eq.). La solución de reacción se calentó a 60 °C y se reaccionó durante 16 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y luego se purificó para obtener ácido 2-hidroxi-6-(trifluorometil)-4-vinilnicotínico (7 g).

Paso 4: síntesis del ácido 2-hidroxi-6-(trifluorometil)-4-vinilnicotinamida

El producto obtenido en el paso anterior (7 g, 1 eq.) se disolvió en DCM (100 ml), seguido de la adición lenta de cloruro de oxalilo (9,46 g) y DMF (0,4 g). La mezcla resultante

se reaccionó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de tomar muestras y agregar metanol, la TLC confirmó que la reacción se completó. El sistema de reacción se secó mediante evaporación rotatoria. Se añadió una solución de 500 ml de NH₃. dioxano y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que el análisis por LCMS mostró que la solución se había completado, la solución de reacción se concentró directamente a presión reducida para eliminar el solvente y se purificó mediante una columna de gel de sílice (SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 5:1) para proporcionar 2-hidroxi-6-(trifluorometil)-4-vinilnicotinamida (7 g).

Paso 5: *p*-toluenosulfonato de 3-aminocarbonil-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-metilo

A DCM (50 ml) se añadió el producto obtenido en el paso anterior (7 g), seguido de la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl, 8,6 g), trietilamina (TEA, 7,6 g) y DMAP (375 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la LCMS mostrara una reacción completa, la mezcla de reacción se extrajo con agua (100 ml) y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener un producto crudo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (SiO₂, PE:EA = 10:1 a DCM puro) para obtener el producto, *p*-toluenosulfonato de 3-aminocarbonil-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-metilo (8,5 g).

Paso 6: *p*-toluenosulfonato de 3-(((2-metilpiridin-3-il)aminocarbonil)aminocarbonil)-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-metilo

A THF (40 ml) se añadió el producto obtenido en el paso anterior (1,0 g), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (0,50 ml), y luego la mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. Se tomó una muestra y se inactivó con metanol para confirmar la formación del estado intermedio de la reacción. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió 3-amino-2-metilpiridina (400 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de que la LCMS mostró que la reacción se completó, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a ácido con una solución acuosa de ácido acético. La mezcla de reacción se extrajo con H₂O (100 ml) y acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo, *p*-toluenosulfonato de 3-(((2-metilpiridin-3-il)aminocarbonil)aminocarbonil)-6-(trifluorometil)-4-vinilpiridin-2-metil (4,5 g).

Paso 7: 1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-5-vinilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona

Al acetonitrilo (ACN, 50 ml) se le añadió el producto obtenido en el paso anterior (4,5 g), seguido de la adición de DBU (3,9 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la LCMS mostró que la reacción se completó, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a ácido con una solución acuosa de ácido acético. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo, que se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo: diclorometano = 1:4) para obtener el producto, 1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-5-vinilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona (280 mg).

Paso 8: síntesis del ácido 1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico

A una solución de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (10 ml) se añadió 1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-5-vinilpirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (472 mg, 1,356 mmol.) a temperatura ambiente. Después de agitar y disolver bien, se añadieron 10 gotas de solución de ácido sulfúrico 1N, seguido de la adición de permanganato de potasio (1,07 g, 6,781 mmol). La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite a 50 °C y se reaccionó durante 1 hora. Después de que el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 20 ml de metanol y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h y se filtró a través de Celite. Luego, la torta de filtrado se lavó con metanol y el filtrado se concentró para obtener el producto que se utilizó directamente en el siguiente paso, ESI-MS (m/z): 367,0 [M+H]⁺.

Paso 9: síntesis de 1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de metilo

El producto obtenido en el paso anterior se disolvió en diclorometano (100 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (256 mg, 2,034 mmol.) y luego DMF (1 gota). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la TLC mostró que la reacción se completó, se agregó metanol (20 ml) y se continuó agitando durante 0.5 h. Después de que la TLC mostró que la reacción se completó, la mezcla de reacción se concentró directamente a presión reducida para eliminar el solvente y luego se purificó mediante una columna de gel de sílice ((SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 50:1)) para proporcionar 1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de metilo (428 mg, 83 % de rendimiento en dos etapas), ESI-MS (m/z): 381,1 [M+H]⁺.

Paso 10: síntesis de 1-(2-metilpiridin-3-il)-4-(metilamino)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-5-carboxilato de metilo

Se disolvió 1-(2-metilpiridin-3-il)-2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidropirido [2,3-*d*]pirimidina-5-carboxilato de metilo (209 mg, 0,549 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), seguido de la adición de N,N-diisopropiletilamina (708 mg, 5,490 mmol) y oxicloruro de fósforo (501 mg, 3,294 mmol). La solución de reacción se calentó a 100 °C y se reaccionó durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron N,N-diisopropiletilamina (708 mg, 105,490 mmol) y clorhidrato de metilamina (185 mg, 2,745 mmol). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que la LCMS mostró que la reacción se completó, el sistema procede directamente al siguiente paso sin procesamiento, ESI-MS (m/z): 394,1[M+H]⁺.

Paso 11: síntesis de 1-(2-metilpiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona

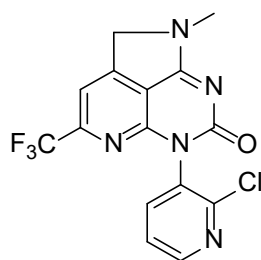
Al sistema obtenido en el paso anterior se añadió metanol (10 ml). Se añadió borohidruro de sodio (208 mg, 5,490 mmol) en porciones en un baño de hielo. La mezcla resultante se reaccionó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Después de que la LCMS mostró que la reacción se completó, se añadieron 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 80 ml de acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para eliminar el solvente y se purificaron mediante una columna de gel de sílice ((SiO₂, DCM: MeOH = 1:0 a 20:1)) para proporcionar 1-(2-metilpiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (28,4 mg, rendimiento del 14 % en dos pasos), ESI-MS (m/z): 366,1[M+H]⁺.

Paso 12: síntesis de 2-metil-5-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-2,3,5,6-tetraazanaftalen-4(5H)-ona

A DCM (5 ml) se añadió 1-(2-metilpiridin-3-il)-5-(hidroximetil)-4-(metilamino)-7-(trifluorometil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1H)-ona (28 mg, 0,078 mmol), seguido de la adición de trietilamina (24 mg, 0,233 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (18 mg, 0,155 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después de que la LCMS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se concentró directamente a presión reducida para proporcionar el producto crudo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (SiO₂, DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar el producto, 5-(2-metilpiridin-3-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-2,3,5,6-tetraazanaftalen-4(5H)-ona (11 mg, rendimiento del 42 %). ESI-MS (m/z): 348,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A19-P1 y A19-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A19-P1, ESI-MS (m/z): 348,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). A19-P2, ESI-MS (m/z): 348,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 5,10 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

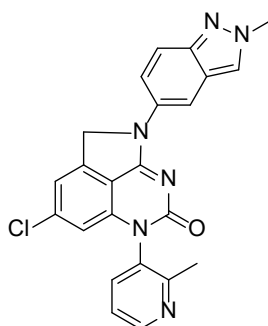
Ejemplo 40: 5-(2-cloropiridin-3-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-2,3,5,6-tetraazanaftalen-4(5H)-ona (A29)



De acuerdo con el método sintético del Compuesto **A19** con 3-amino-2-cloropiridina y metilamina como materiales de partida, se obtuvo el producto 5-(2-cloropiridin-3-il)-2-metil-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-2,3,5,6-tetraazanaftalen-4(5H)-ona (10 mg, rendimiento del 36 %), ESI-MS (m/z): 368,1[M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 5,04, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,16, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 5,16, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A29-P1 y A29-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A29-P1, ESI-MS (m/z): 368,1[M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 5,04, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,16, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 5,16, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,44 (s, 3H). A29-P2, ESI-MS (m/z): 368,1[M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 5,04, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,16, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 5,16, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

Ejemplo 41: 7-cloro-4-(2-metil-2H-indazol-5-il)-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrólo [2,3,4-de]quinazolin-2(1H)-ona (A38)

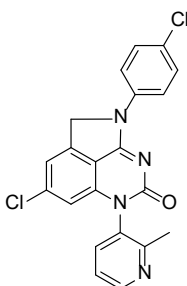


De acuerdo con el método sintético del Compuesto A2 con 2-metil-2H-indazol-5-amina y 3-amino-2-metilpiridina como materiales de partida, se obtuvo 7-cloro-4-(2-metil-

2*H*-indazol-5-il)-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (5 mg, rendimiento del 60%), ESI-MS (*m/z*): 429,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02(dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A38-P1 y A38-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A38-P1, ESI-MS (*m/z*): 429,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02(dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). A38-P2, ESI-MS (*m/z*): 429,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,02(dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

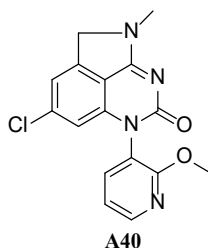
Ejemplo 42: 7-cloro-4-(4-clorofenil)-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (A39)



De acuerdo con el método sintético del Compuesto A2 con *p*-cloroanilina y 3-amino-2-metilpiridina como materiales de partida, se obtuvo 7-cloro-4-(4-clorofenil)-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (15 mg, rendimiento del 50 %), ESI-MS (*m/z*): 409,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,12(d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A39-P1 y A39-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A39-P1, ESI-MS (*m/z*): 409,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,12(d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). A39-P2, ESI-MS (*m/z*): 409,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,61 (dd, *J* = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,12(d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,82 – 7,77 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

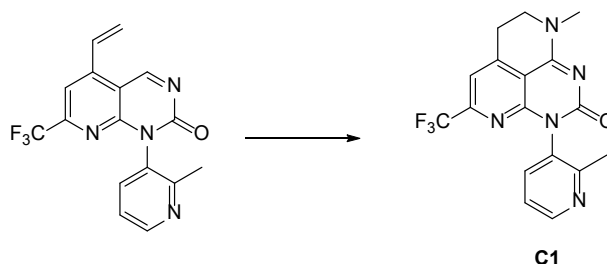
Ejemplo 43: 7-cloro-1-(2-metilpiridin-3-il)-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona(A40)



De acuerdo con el método sintético del Compuesto A1 con 2-metoxipiridin-3-amina y metilamina como materiales de partida, se obtuvo 7-cloro-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil-4,5-dihidropirrolo[2,3,4-*de*]quinazolin-2(1*H*)-ona (17 mg, rendimiento del 50%), ESI-MS (*m/z*): 329,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Se obtuvieron dos atropisómeros separados, A40-P1 y A40-P2, siguiendo el método de resolución de A16. A40-P1, ESI-MS (*m/z*): 329,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). A40-P2, ESI-MS (*m/z*): 329,1[M+H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

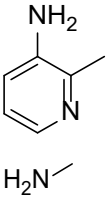
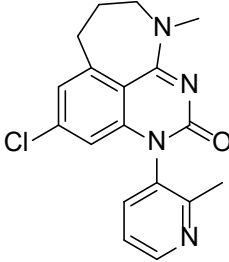
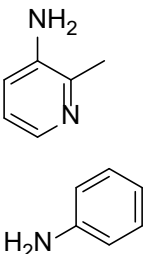
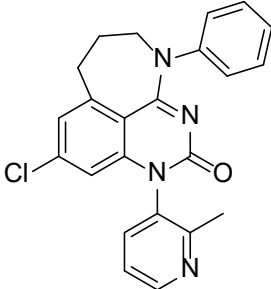
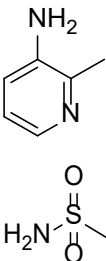
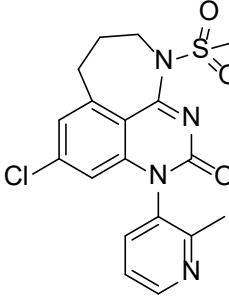
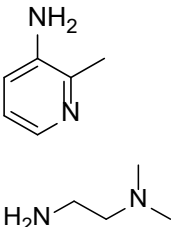
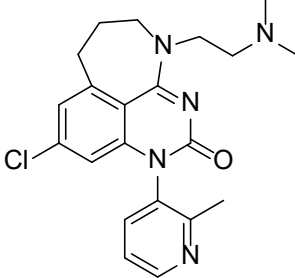
Ejemplo 44: 4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-8-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1*H*-pirimidino[4,5,6-*ij*][2,7]naftiridin-2(4*H*)-ona (C1)

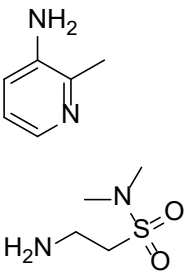
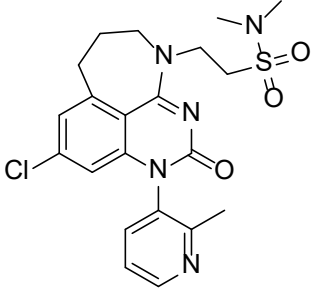
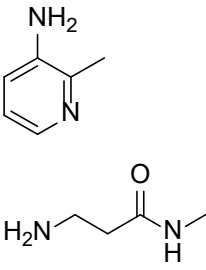
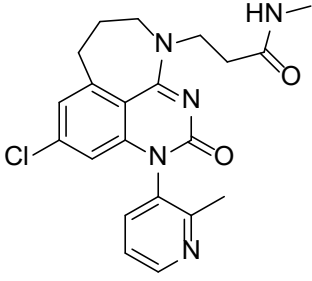
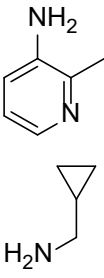
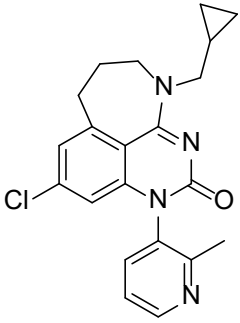
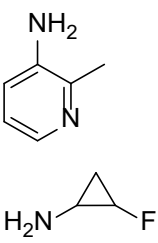
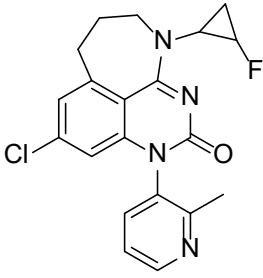
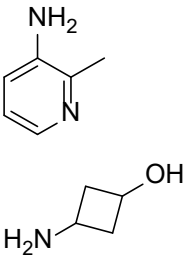
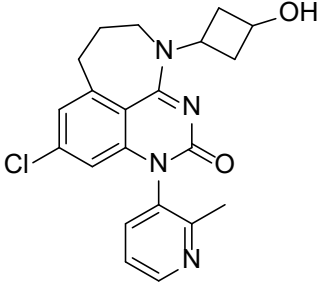


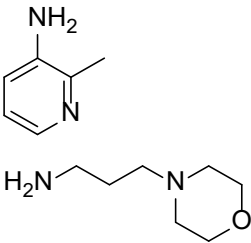
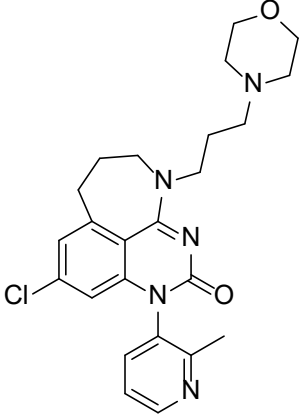
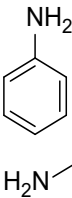
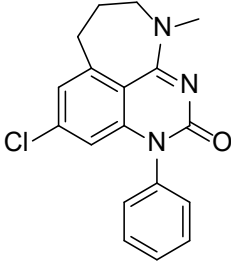
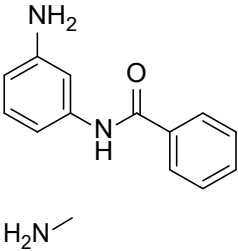
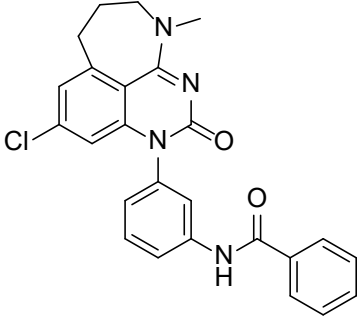
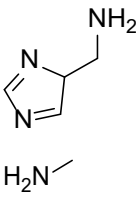
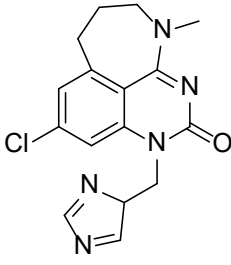
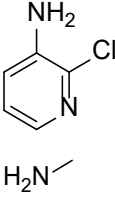
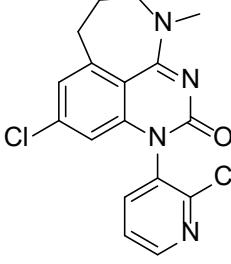
A DMF (3 ml) se añadió 1-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-5-vinilpirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4-(1*H*,3*H*)-diona (100 mg, 0,287 mmol), seguido de la adición de clorhidrato de metilamina (58,16 mg, 0,861 mmol), PyBop (448,26 mg, 0,861 mmol) y DBU (219 mg, 1,44 mmol) sucesivamente. La solución de reacción se agitó a 20°C durante 16 horas. La LC-MS mostró que el pico principal era el pico del producto. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en fase líquida preparativa para obtener el producto (11,4 mg, rendimiento del 11 %). ESI-MS (*m/z*): 362,1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,52 - 8,47 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 5H), 2,14 (s, 3H).

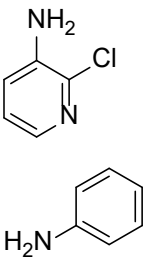
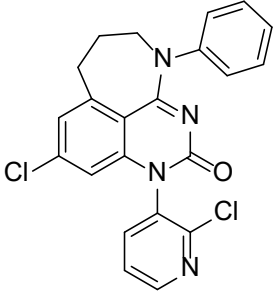
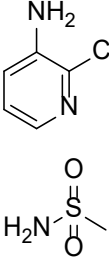
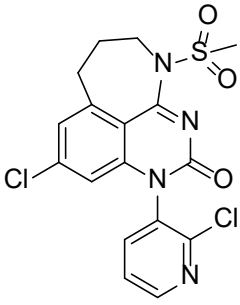
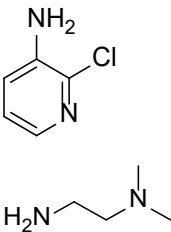
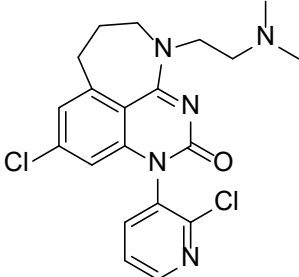
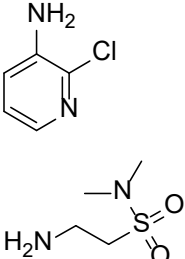
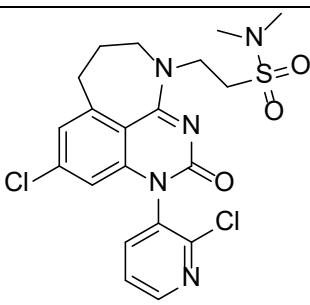
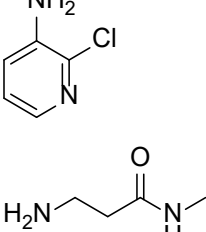
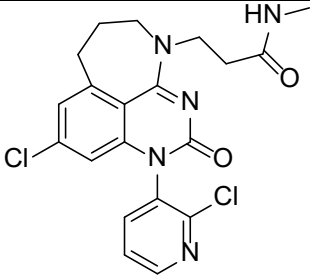
Se obtuvieron dos atropisómeros separados, C1-P1 y C1-P2, siguiendo el método de resolución de A16. C1-P1, ESI-MS (m/z): 362,1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52 - 8,47 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 5H), 2,14 (s, 3H). C1-P2, ESI-MS (m/z): 362,1[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52 - 8,47 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 5H), 2,14 (s, 3H).

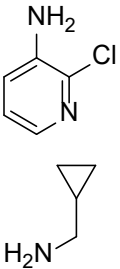
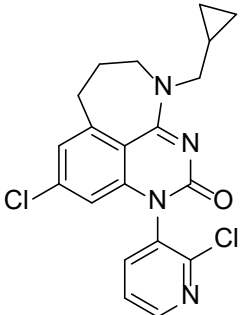
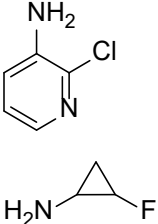
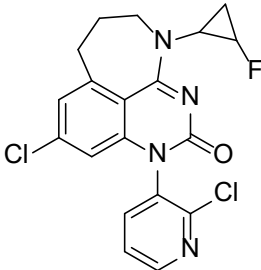
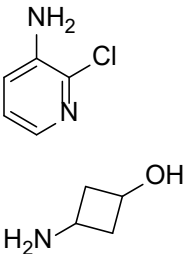
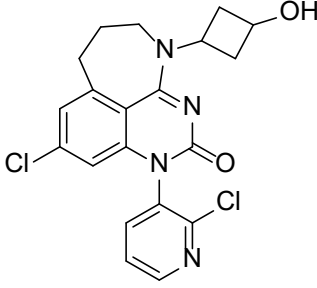
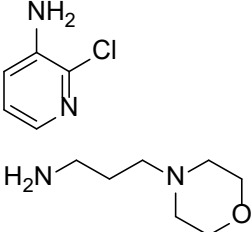
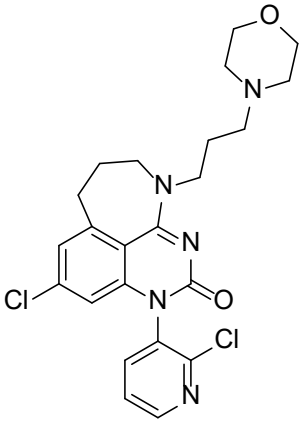
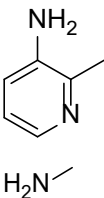
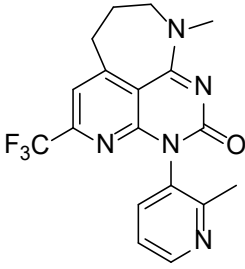
Los compuestos B4-B72 y C2-C23 se prepararon de acuerdo con métodos sintéticos similares y usando los intermedios correspondientes como materiales de partida.

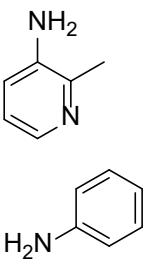
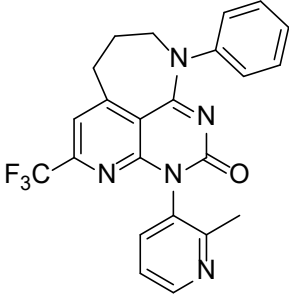
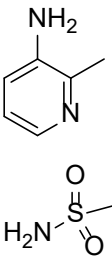
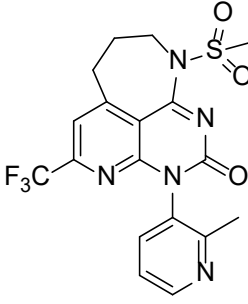
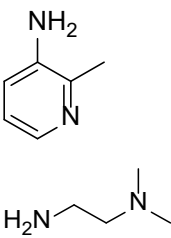
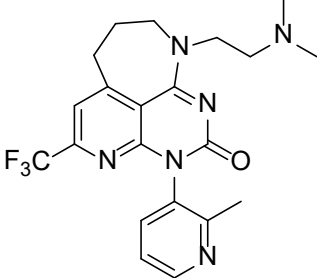
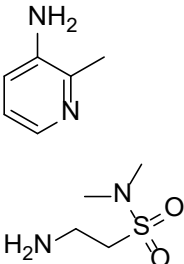
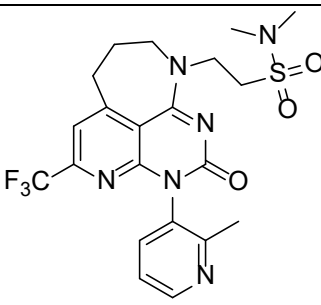
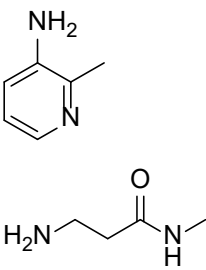
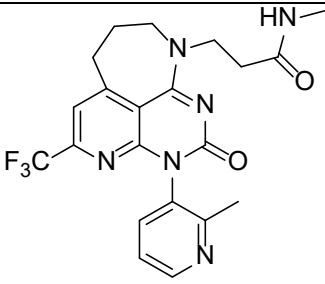
Ejemplo n.º	Método general	Materiales de partida principales	Estructura del compuesto y número de compuesto	Datos de caracterización
45	Método dos		 B4	ESI-MS (m/z): 341,1[M+H] ⁺
46	Método dos		 B5	ESI-MS (m/z): 403,1[M+H] ⁺
47	Método dos		 B6	ESI-MS (m/z): 405,1[M+H] ⁺
48	Método dos		 B7	ESI-MS (m/z): 398,2[M+H] ⁺

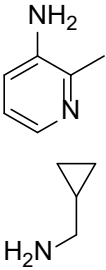
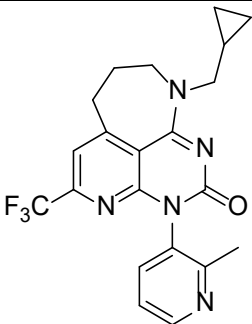
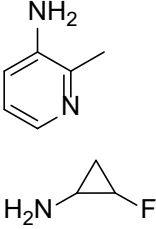
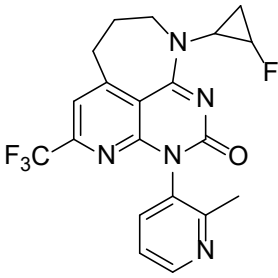
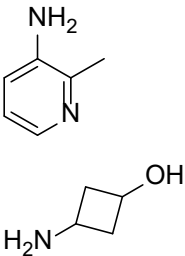
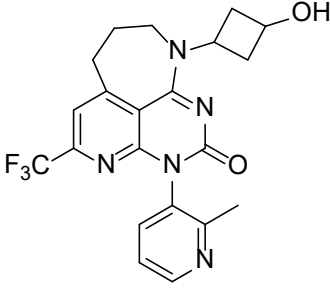
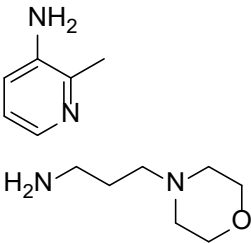
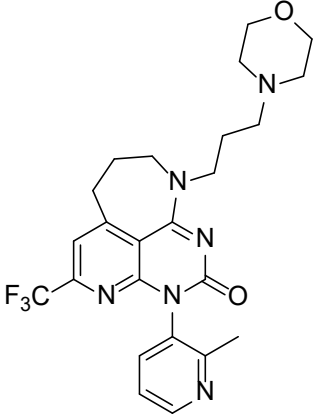
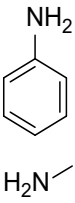
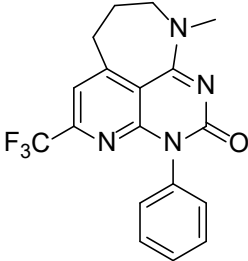
49	Método dos		 B8	ESI-MS (m/z): 462,1[M+H] ⁺
50	Método dos		 B9	ESI-MS (m/z): 412,1[M+H] ⁺
51	Método dos		 B10	ESI-MS (m/z): 381,1[M+H] ⁺
52	Método dos		 B11	ESI-MS (m/z): 385,1[M+H] ⁺
53	Método dos		 B12	ESI-MS (m/z): 383,1[M+H] ⁺

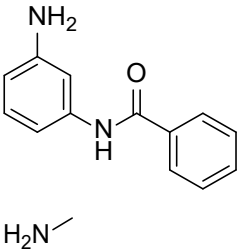
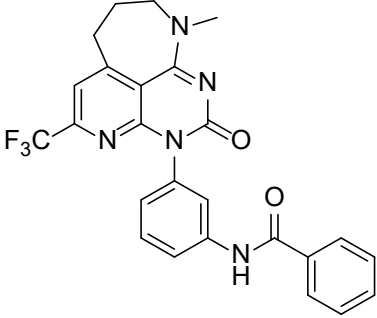
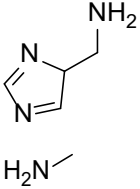
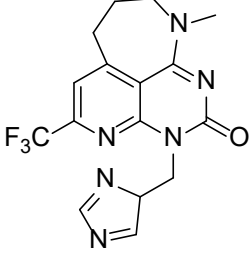
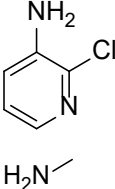
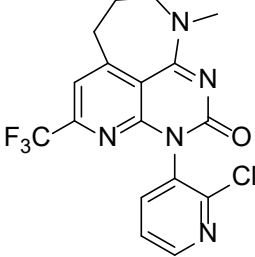
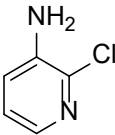
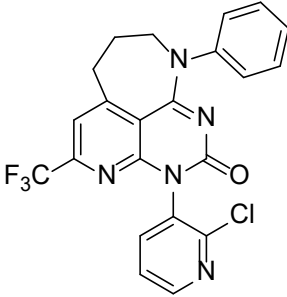
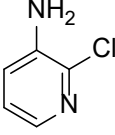
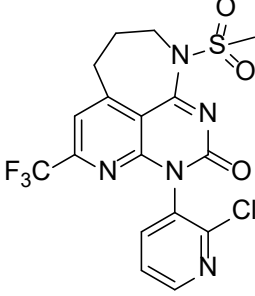
54	Método dos		 B13	ESI-MS (m/z): 454,2[M+H] ⁺
55	Método dos		 B14	ESI-MS (m/z): 326,1[M+H] ⁺
56	Método dos		 B15	ESI-MS (m/z): 445,1[M+H] ⁺
57	Método dos		 B16	ESI-MS (m/z): 330,1[M+H] ⁺
58	Método dos		 B17	ESI-MS (m/z): 361,1[M+H] ⁺

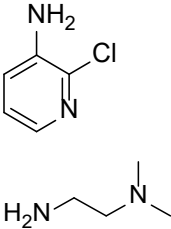
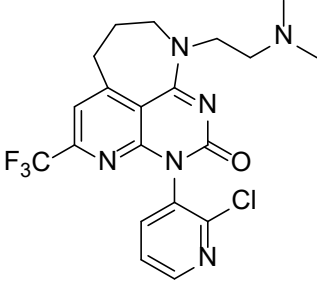
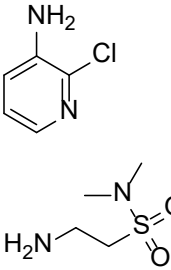
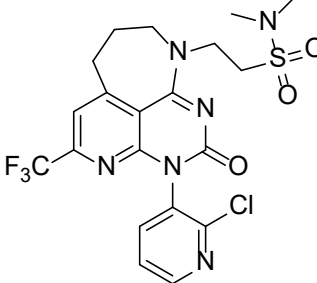
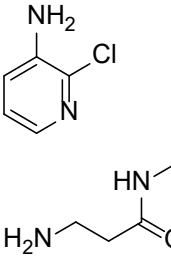
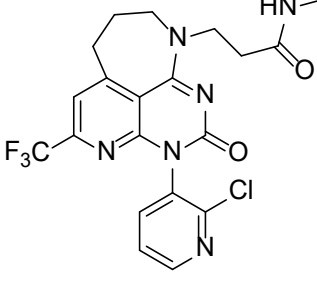
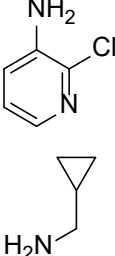
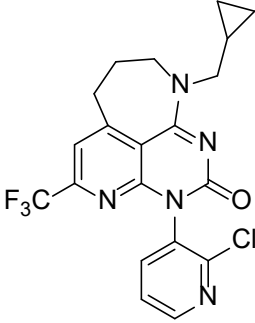
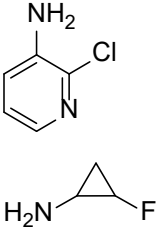
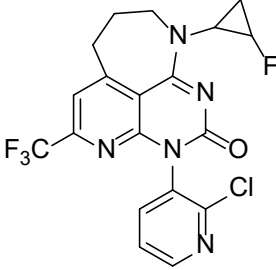
59	Método dos		 B18	ESI-MS (m/z): 423,1[M+H] ⁺
60	Método dos		 B19	ESI-MS (m/z): 425,1[M+H] ⁺
61	Método dos		 B20	ESI-MS (m/z): 418,1[M+H] ⁺
62	Método dos		 B21	ESI-MS (m/z): 482,1[M+H] ⁺
63	Método dos		 B22	ESI-MS (m/z): 432,1[M+H] ⁺

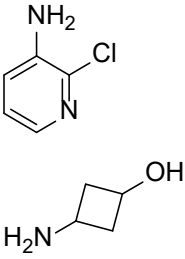
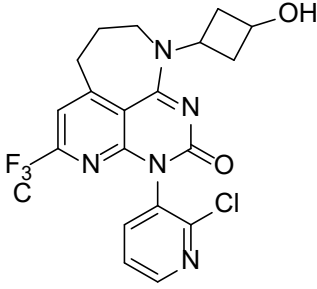
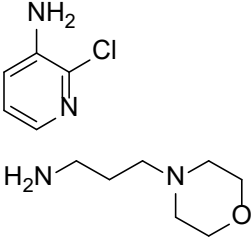
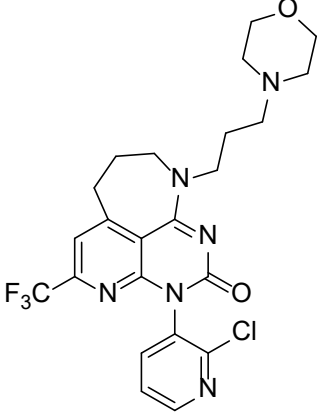
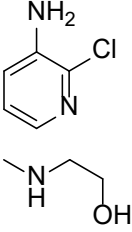
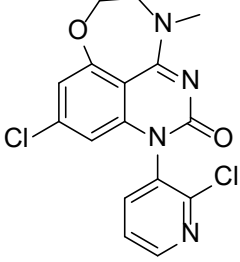
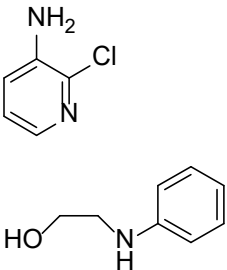
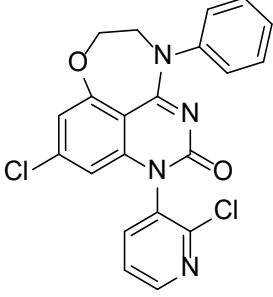
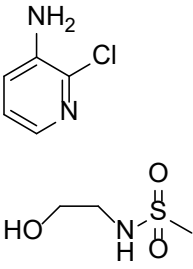
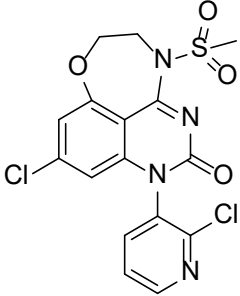
64	Método dos		 B23	ESI-MS (m/z): 401,1[M+H] ⁺
65	Método dos		 B24	ESI-MS (m/z): 405,1[M+H] ⁺
66	Método dos		 B25	ESI-MS (m/z): 417,1[M+H] ⁺
67	Método dos		 B26	ESI-MS (m/z): 474,1[M+H] ⁺
68	Método dos		 B27	ESI-MS (m/z): 376,1[M+H] ⁺

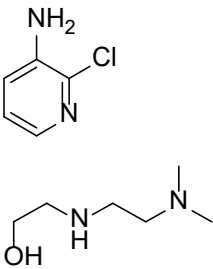
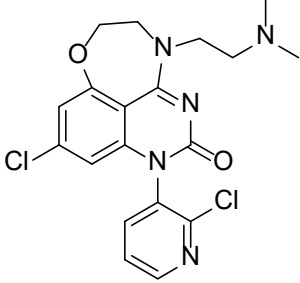
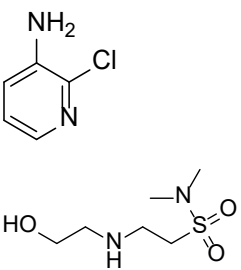
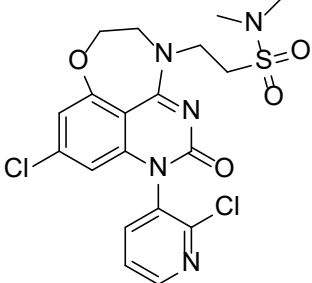
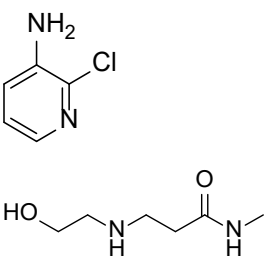
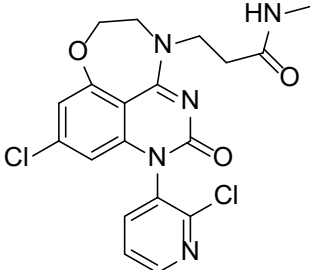
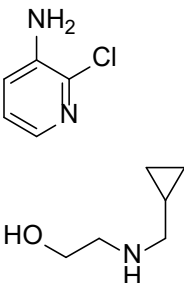
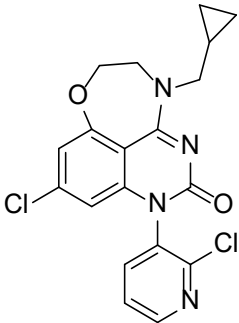
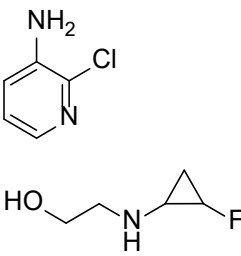
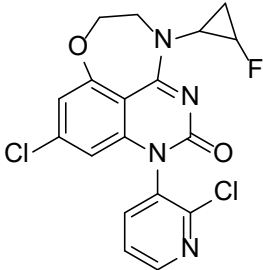
69	Método dos		 B28	ESI-MS (m/z): 438,1[M+H] ⁺
70	Método dos		 B29	ESI-MS (m/z): 440,1[M+H] ⁺
71	Método dos		 B30	ESI-MS (m/z): 433,2[M+H] ⁺
72	Método dos		 B31	ESI-MS (m/z): 497,2[M+H] ⁺
73	Método dos		 B32	ESI-MS (m/z): 447,2[M+H] ⁺

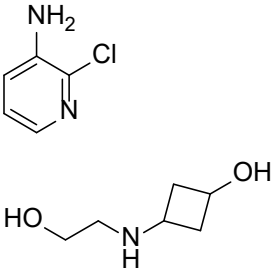
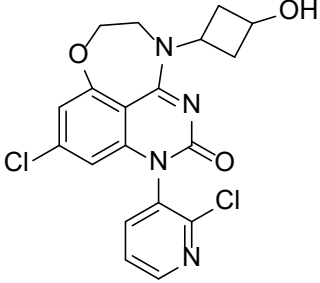
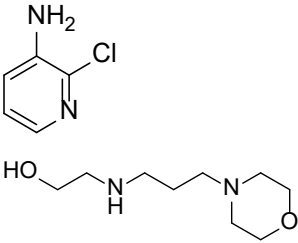
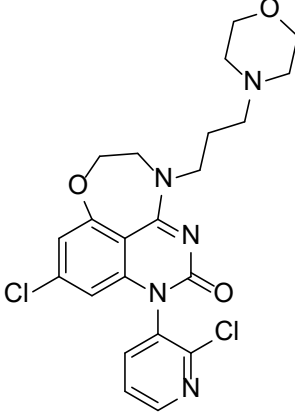
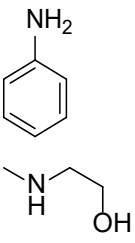
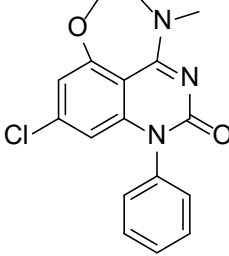
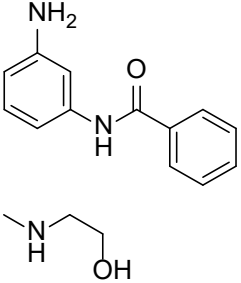
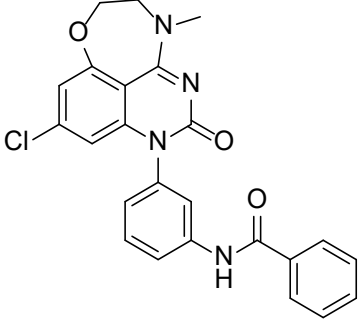
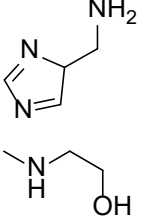
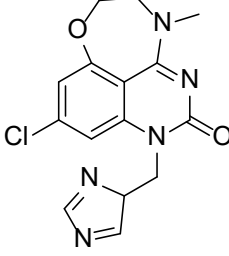
74	Método dos		 B33	ESI-MS (m/z): 416,2[M+H] ⁺
75	Método dos		 B34	ESI-MS (m/z): 420,1[M+H] ⁺
76	Método dos		 B35	ESI-MS (m/z): 432,1[M+H] ⁺
77	Método dos		 B36	ESI-MS (m/z): 489,2[M+H] ⁺
78	Método dos		 B37	ESI-MS (m/z): 361,1[M+H] ⁺

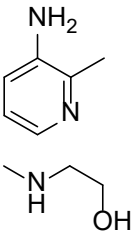
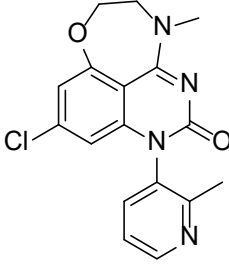
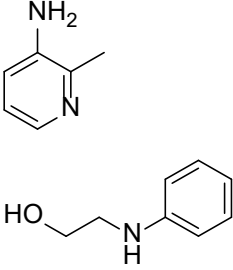
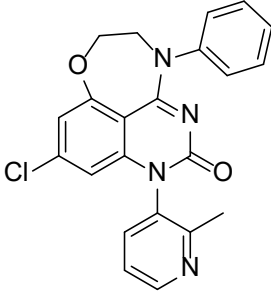
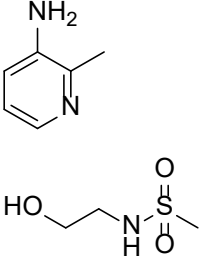
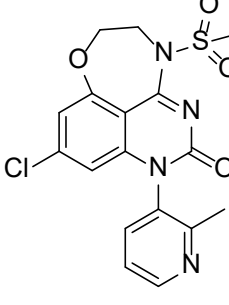
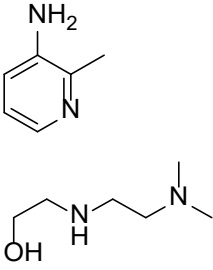
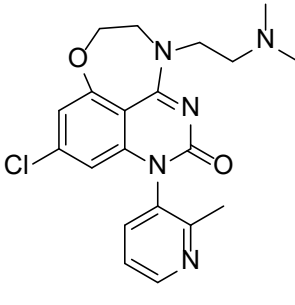
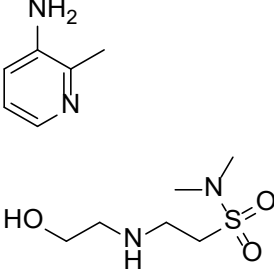
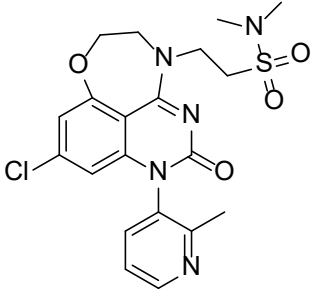
79	Método dos	 <chem>Nc1cccc(NC(=O)c2ccccc2)c1</chem>	 B38	ESI-MS (m/z): 480,1[M+H] ⁺
80	Método dos	 <chem>Nc1c[nH]cn1</chem>	 B39	ESI-MS (m/z): 365,1[M+H] ⁺
81	Método dos	 <chem>Nc1cc(Cl)ncn1</chem>	 B40	ESI-MS (m/z): 396,1[M+H] ⁺
82	Método dos	 <chem>Nc1cc(Cl)ncn1</chem>	 B41	ESI-MS (m/z): 458,1[M+H] ⁺
83	Método dos	 <chem>Nc1cc(Cl)ncn1</chem>	 B42	ESI-MS (m/z): 460,1[M+H] ⁺

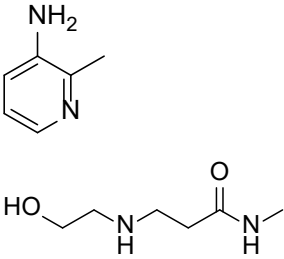
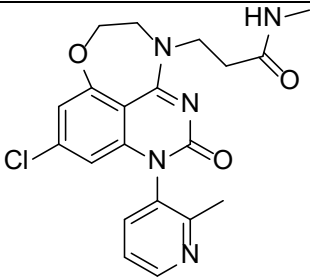
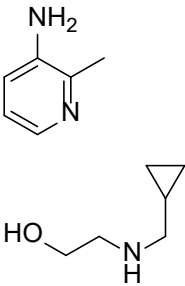
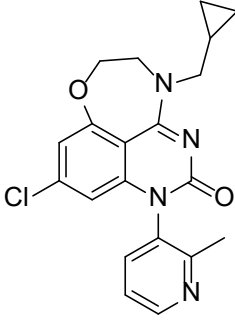
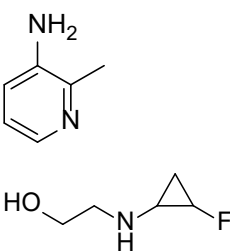
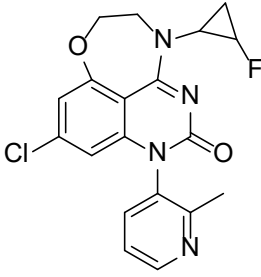
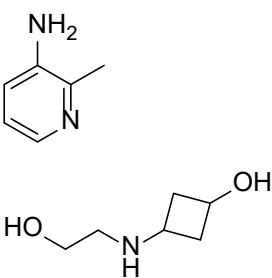
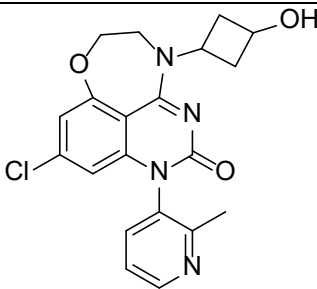
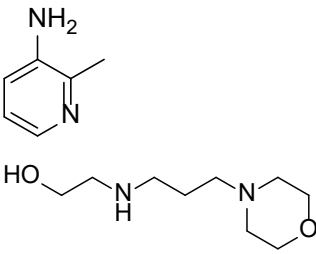
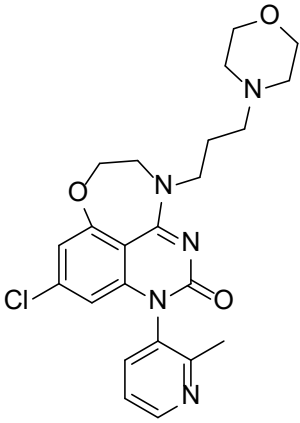
84	Método dos		 B43	ESI-MS (m/z): 453,1[M+H] ⁺
85	Método dos		 B44	ESI-MS (m/z): 517,1[M+H] ⁺
86	Método dos		 B45	ESI-MS (m/z): 467,1[M+H] ⁺
87	Método dos		 B46	ESI-MS (m/z): 436,1[M+H] ⁺
88	Método dos		 B47	ESI-MS (m/z): 440,1[M+H] ⁺

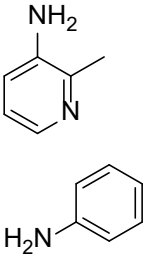
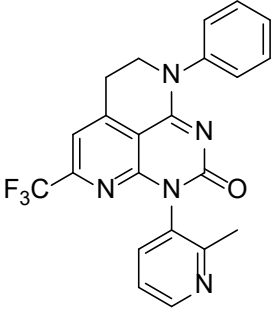
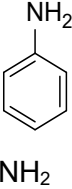
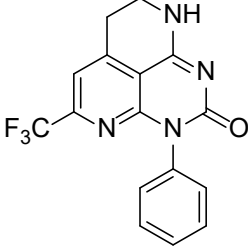
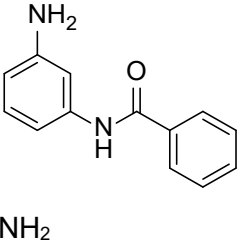
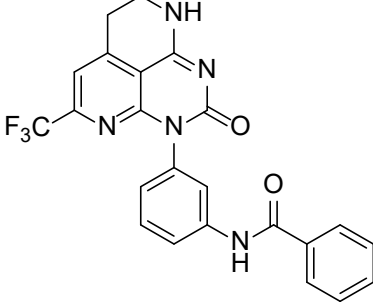
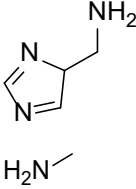
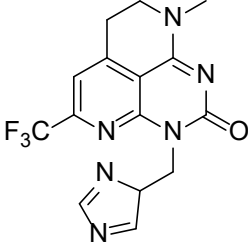
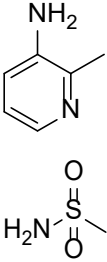
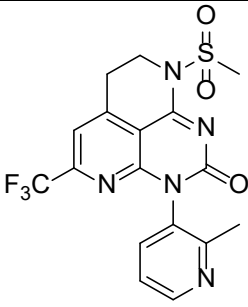
89	Métodos		 B48	ESI-MS (m/z): 452,1[M+H] ⁺
90	Métodos		 B49	ESI-MS (m/z): 509,1[M+H] ⁺
91	Métodos		 B50	ESI-MS (m/z): 363,1[M+H] ⁺
92	Métodos		 B51	ESI-MS (m/z): 425,1[M+H] ⁺
93	Métodos		 B52	ESI-MS (m/z): 427,1[M+H] ⁺

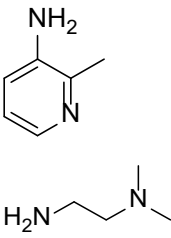
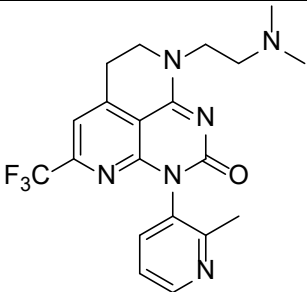
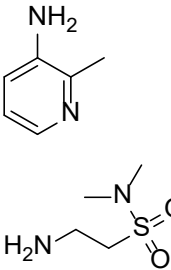
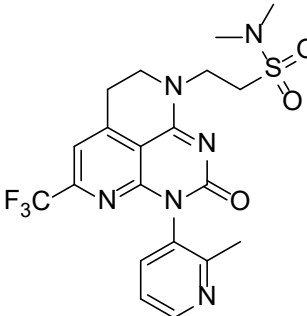
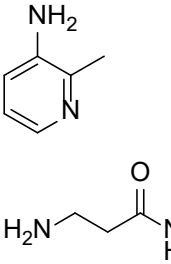
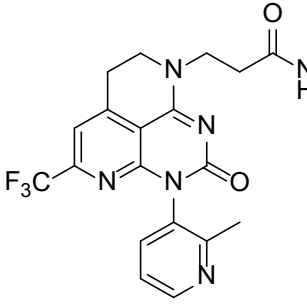
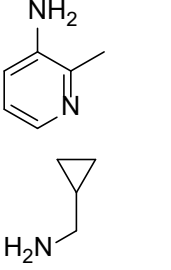
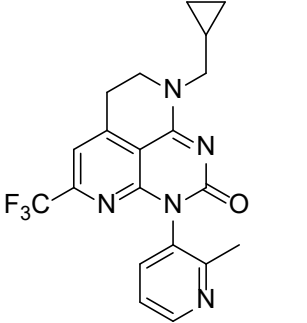
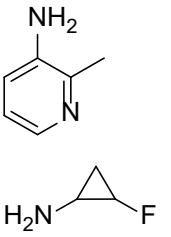
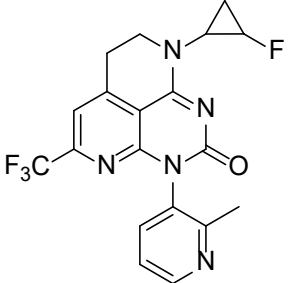
94	Método tres		 B53	ESI-MS (m/z): 420,1[M+H] ⁺
95	Método tres		 B54	ESI-MS (m/z): 484,1[M+H] ⁺
96	Método tres		 B55	ESI-MS (m/z): 434,1[M+H] ⁺
97	Método tres		 B56	ESI-MS (m/z): 403,1[M+H] ⁺
98	Método tres		 B57	ESI-MS (m/z): 407,1[M+H] ⁺

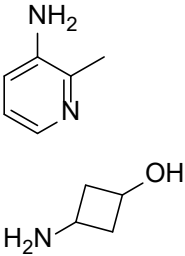
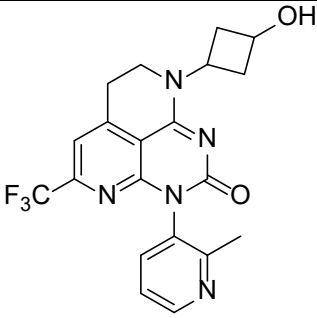
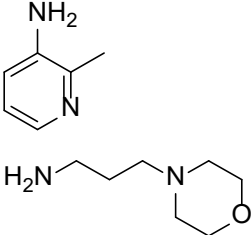
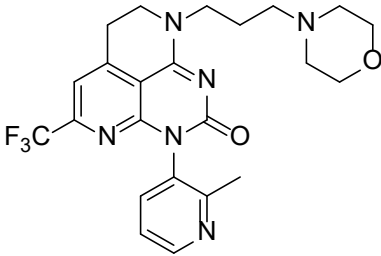
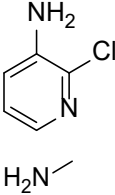
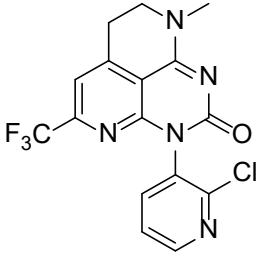
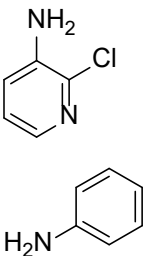
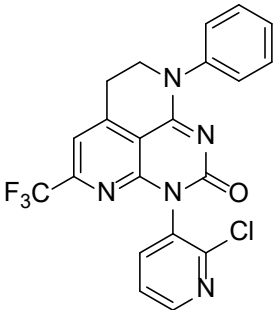
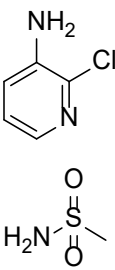
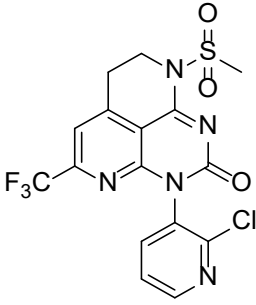
99	Método tres		 B58	ESI-MS (m/z): 419,1[M+H] ⁺
100	Método tres		 B59	ESI-MS (m/z): 476,1[M+H] ⁺
101	Método tres		 B60	ESI-MS (m/z): 328,1[M+H] ⁺
102	Método tres		 B61	ESI-MS (m/z): 447,0[M+H] ⁺
103	Método tres		 B62	ESI-MS (m/z): 332,1[M+H] ⁺

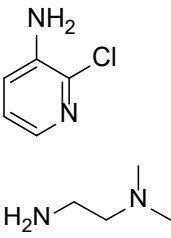
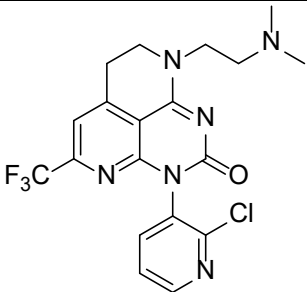
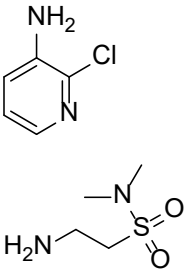
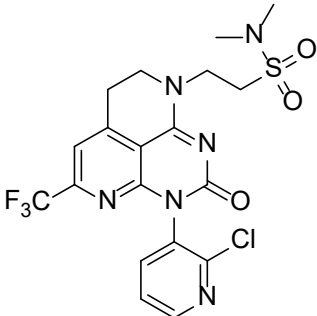
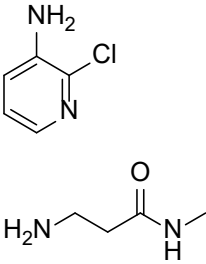
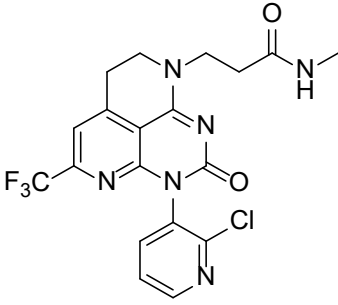
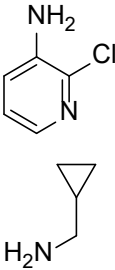
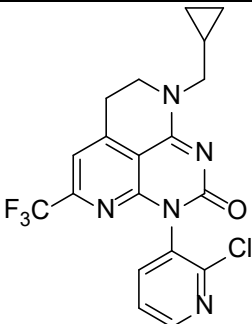
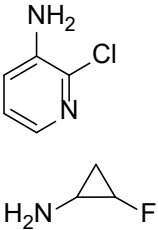
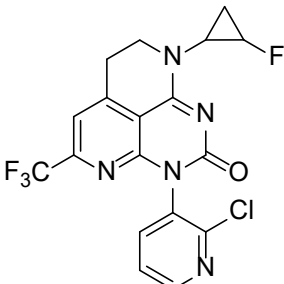
104	Métodos		 B63	ESI-MS (m/z): 343,1[M+H] ⁺
105	Métodos		 B64	ESI-MS (m/z): 405,1[M+H] ⁺
106	Métodos		 B65	ESI-MS (m/z): 407,1[M+H] ⁺
107	Métodos		 B66	ESI-MS (m/z): 400,1[M+H] ⁺
108	Métodos		 B67	ESI-MS (m/z): 464,1[M+H] ⁺

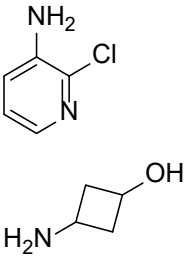
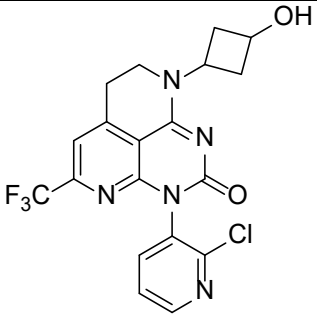
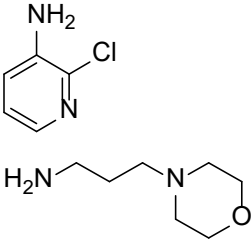
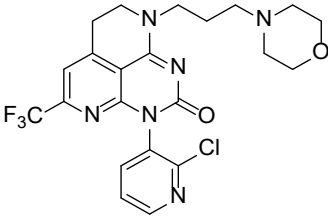
109	Métodos		 B68	ESI-MS (m/z): 414,1[M+H] ⁺
110	Métodos		 B69	ESI-MS (m/z): 383,1[M+H] ⁺
111	Métodos		 B70	ESI-MS (m/z): 387,1[M+H] ⁺
112	Métodos		 B71	ESI-MS (m/z): 399,1[M+H] ⁺
113	Métodos		 B72	ESI-MS (m/z): 456,2[M+H] ⁺

114	Método siete		 C2	ESI-MS (m/z): 424,1[M+H] ⁺
115	Método siete		 C3	ESI-MS (m/z): 333,1[M+H] ⁺
116	Método siete		 C4	ESI-MS (m/z): 452,4[M+H] ⁺
117	Método siete		 C5	ESI-MS (m/z): 351,1[M+H] ⁺
118	Método siete		 C6	ESI-MS (m/z): 426,1[M+H] ⁺

119	Método siete		 C7	ESI-MS (m/z): 419,2[M+H] ⁺
120	Método siete		 C8	ESI-MS (m/z): 483,1[M+H] ⁺
121	Método siete		 C9	ESI-MS (m/z): 433,2[M+H] ⁺
122	Método siete		 C10	ESI-MS (m/z): 402,2[M+H] ⁺
123	Método siete		 C11	ESI-MS (m/z): 406,1[M+H] ⁺

124	Método siete		 C12	ESI-MS (m/z): 418,1[M+H] ⁺
125	Método siete		 C13	ESI-MS (m/z): 475,2[M+H] ⁺
126	Método siete		 C14	ESI-MS (m/z): 382,1[M+H] ⁺
127	Método siete		 C15	ESI-MS (m/z): 444,1[M+H] ⁺
128	Método siete		 C16	ESI-MS (m/z): 446,1[M+H] ⁺

129	Método siete		 C17	ESI-MS (m/z): 439,1[M+H] ⁺
130	Método siete		 C18	ESI-MS (m/z): 503,1[M+H] ⁺
131	Método siete		 C19	ESI-MS (m/z): 453,1[M+H] ⁺
132	Método siete		 C20	ESI-MS (m/z): 422,1[M+H] ⁺
133	Método siete		 C21	ESI-MS (m/z): 426,1[M+H] ⁺

134	Método siete		 C22	ESI-MS (m/z): 438,1[M+H] ⁺
135	Método siete		 C23	ESI-MS (m/z): 495,1[M+H] ⁺

A continuación, se muestran las pruebas de eficacia y los datos de los compuestos de la presente solicitud.

5 **Ejemplo de prueba 1: Ensayo enzimático**

El efecto inhibitor de los compuestos de prueba sobre la actividad enzimática de MAT2A se determinó utilizando el kit de detección enzimática del inhibidor MAT2A (BPS Bioscience).

10

1) Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se mezclaron bien hasta que se disolvieron completamente. Todos los compuestos se diluyeron con DMSO a una concentración inicial de 2 mM y se diluyeron en una proporción de 3 veces hasta un total de 10 gradientes de concentración. Se instalaron pocillos duplicados. Los compuestos se añadieron al sistema de reacción en una proporción de 1:100 (20 µM de la concentración final máxima) durante la detección. Se prepararon 100× control positivo (1 mM AGI-24512) y 100× control negativo (100% DMSO).

15

2) Se transfirieron 200 nL de cada uno de los compuestos diluidos a cada pocillo de la placa de reacción (Corning3702) utilizando un sistema de pipeteo Echo 550, y la placa de reacción se selló con una película de sellado y se centrifugó a 1000 g durante 1 minuto. La concentración final de DMSO fue del 1 %.

20

3) Preparación de amortiguador de reacción enzimática MAT2A 1×: se mezcló bien 1× volumen de amortiguador de reacción enzimática MAT2A 5× con 4× volúmenes de agua.

25

4) Se preparó una solución de enzima 2×MAT2A con un amortiguador de reacción enzimática 1×MAT2A.

5) Se agregaron 10 µL de solución de enzima 2×MAT2A a cada pocillo de la placa de reacción 384 (Corning3702) y la placa se selló con una película de sellado.

6) La placa se centrifugó a 1000 g durante 60 segundos y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

7) Se preparó una mezcla de 2× L-metionina y ATP con un amortiguador de reacción enzimática MAT2A 1×.

8) Se agregaron 10 µL de la mezcla de 2× L-metionina y ATP a cada pocillo de la placa de reacción 384 (Corning3702) y la placa se selló con una película de sellado. El sistema de reacción total fue de 20 µL.

9) La placa se centrifugó a 1000 g durante 60 segundos y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

10) Se preparó el amortiguador de ensayo Reactivo de Detección Colorimétrica.

11) Se agregaron 20 µL del amortiguador de ensayo a cada pocillo. La placa se centrifugó a 1000 g durante 30 segundos y se reaccionó a temperatura ambiente durante 15 minutos.

12) La señal de fluorescencia a 630 nm se detectó mediante un lector de microplacas multifuncional (PerkinElmer, Nivo).

Los resultados experimentales mostraron que los compuestos de la presente solicitud tenían un fuerte efecto inhibidor de MAT2A. En la siguiente tabla se muestran compuestos ejemplares:

Núm. de compuesto	Actividad inhibidora contra la enzima (IC ₅₀ : nM)	Núm. de compuesto	Actividad inhibidora contra la enzima (IC ₅₀ : nM)
A1	A	A2	A
B3	B	A3	A
A16	A	A38	A

A39	A	A40	B
C1	A	A19	C
A16-P2	A	B1	C
B2	C	A29	C

A representó IC₅₀ ≤ 50 nM, B representó 50 nM < IC₅₀ ≤100 nM y C representó IC₅₀>100 nM.

Ejemplo de prueba 2. Prueba de inhibición de la proliferación celular

5

Los procedimientos operativos específicos fueron los siguientes: Las células tumorales se trataron con compuestos de prueba durante 5 días y se evaluó el efecto de los compuestos de prueba sobre la proliferación de células tumorales. Se sembraron células HCT116-MTAP^{-/-} y células de control de tipo salvaje HCT116-WT (células de cáncer colorrectal) en una placa de 384 pocillos a una densidad de 600 células/pocillo y, al mismo tiempo, se añadieron diferentes concentraciones de los compuestos de prueba (a partir de 20 µM, 10 gradientes de concentración). Las células se incubaron a 37°C, CO₂ al 5 % y humedad saturada durante 5 días.

15

La proliferación celular se detectó utilizando un kit de ensayo de proliferación celular basado en ATP (Cell Titer Glo, Promega Corporation). Las células se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se trataron con el reactivo Cell Titer Glo. Luego se cubrió la placa con papel de aluminio y se agitó durante 15 minutos para permitir una buena mezcla y lisis. La detección de quimioluminiscencia se realizó utilizando un lector de microplacas multifuncional (Envision 2105, PerkinElmer). Se colocaron un pocillo en blanco (en blanco, sin células) y un pocillo de control con DMSO.

20

La tasa de inhibición (IR) de los compuestos de prueba se calculó utilizando la siguiente fórmula:

25

$$IR(\%)=[1-(RLU \text{ compuesto} - RLU \text{ control en blanco})/(RLU \text{ control del vehículo} - RLU \text{ control en blanco})]\times 100\%$$

Se utilizó GraphPad Prism para realizar gráficos, análisis de datos y cálculos IC₅₀.

30

Los compuestos de la presente solicitud se probaron en el ensayo anterior y se determinaron sus valores de IC₅₀ para inhibir la proliferación celular, como se muestra en la siguiente Tabla.

Compuesto	HCT116 MTAP ^{-/-} proliferación celular actividad inhibitoria IC ₅₀ : nM	HCT116 MTAP ^{+/+} proliferación celular actividad inhibitoria IC ₅₀ : nM
A1	199	>20 000
A2	45	>20 000
A16	112	>20 000
A38	20	>20 000
A39	308	1351

Los resultados mostraron que los compuestos de prueba exhibieron una fuerte actividad inhibidora de la proliferación celular en células HCT116 MTAP-knockout y una débil actividad inhibidora de la proliferación celular en células HCT116 MTAP de tipo salvaje. Es decir, los compuestos de prueba exhibieron una buena selectividad.

Nota: cuando la tasa máxima de inhibición fue <50%, el resultado se expresó como IC₅₀ > la concentración inicial máxima.

Ejemplo de prueba 3. Ensayo de actividad enzimática de UGT1A1 humana

Se determinó la actividad inhibidora enzimática de los compuestos contra UGT1A1, y los procedimientos de operación específicos fueron los siguientes.

1) Se añadió 1 µL de compuesto de control 2 mM (atazanavir), 1 µL de 440 µM de cada compuesto de prueba o 1 µL de dimetilsulfóxido (control de solvente) a una placa de cultivo y se añadió una solución de reacción maestra que contenía una concentración final de 0,01 mg/ml de UGT1A1 (Corning, 456411), 0,5 µM de sustrato de bilirrubina y amortiguador Tris. La placa se preincubó en un baño de agua a 37°C durante 10 minutos. La concentración final del compuesto de control fue 10 µM y la concentración final del compuesto de prueba fue 2,2 µM.

2) La reacción se inició mediante la adición de 20 µL de solución de UDPGA a una concentración final de 2 mM, llevada a cabo a 37 °C durante 5 minutos, y luego se detuvo mediante la adición de 400 µL de acetonitrilo frío que contenía el estándar interno.

3) La muestra se agitó en un vórtex durante 5 minutos y se centrifugó a 3220 g durante 40 minutos a 4 °C. Luego, 100 µL del sobrenadante se transfirieron a una nueva

placa de 96 pocillos y se analizaron para la formación de metabolitos mediante LC-MS/MS. La tasa de inhibición porcentual se calculó comparando la cantidad de reducción (que se cuantificó a través del área del pico) en la formación de metabolitos entre el compuesto de prueba y el control.

5

UGT1A1 participa en el metabolismo de la bilirrubina en el cuerpo. Cuando se inhibe la UGT1A1, se bloquea el metabolismo de la bilirrubina, lo que finalmente produce un aumento de la bilirrubina en el cuerpo. Los valores de IC_{50} de los compuestos anteriores de la presente solicitud frente a UGT1A1 fueron mayores de 50 μM , lo que indica que los compuestos de la presente solicitud tenían un riesgo bajo de inhibir UGT1A1.

10

Ejemplo de texto 4. Estudio farmacocinético en ratones

Animales de laboratorio: Los ratones CD-1 (machos, 22~25 g) se adquirieron en Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

15

Procedimientos de prueba: A ratones CD-1 (machos, 22-25 g) se les administraron los compuestos de prueba por vía intravenosa o intragástrica. Las muestras de plasma de los ratones se recogieron a los 5 min, 15 min, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 24 h después de la administración. Las concentraciones de los compuestos se detectaron mediante LC-MS/MS. Se investigaron los parámetros farmacocinéticos, como el aclaramiento plasmático Cl , la vida media de eliminación $T_{1/2}$, el tiempo pico T_{max} , la concentración máxima C_{max} , el área bajo la curva de concentración-tiempo AUC , el volumen de distribución aparente V_{ss} y la biodisponibilidad absoluta F .

20

25

Método de determinación: Se obtuvo una serie de concentraciones de solución de trabajodeseadas usando acetonitrilo/agua (1:1) como solución madre para diluir el analito. Se agregaron 10 μL de solución de trabajo (1 ng/ml, 2 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 50 ng/ml, 100 ng/ml, 500 ng/ml, 1000 ng/ml, 5000 ng/ml y 10 000 ng/ml) a 10 μL de blanco. Plasma de ratón CD1 para alcanzar 1-10 000 ng/ml (1 ng/ml, 2 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 50 ng/ml, 100 ng/ml, 500 ng/ml, 1000 ng/ml, 5000 ng/ml y 10 000 ng/ml) estándares de calibración con un volumen total de 20 μL . Se prepararon cinco muestras de control de calidad (QC) (2 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 800 ng/ml y 8000 ng/ml) de la misma manera que los estándares de calibración el día del análisis. Se agregaron 20 μL de estándar, 20 μL de muestra de QC y 20 μL de muestra desconocida (10 μL de plasma de muestra desconocida y 10 μL de solución en blanco) a 200 μL de mezcla IS que contenía acetonitrilo para precipitar la proteína, respectivamente. Luego las muestras se agitaron y se agitaron durante 3 minutos.

30

35

Después de la centrifugación a 4700 rpm durante 15 minutos a 4 °C, el sobrenadante se diluyó con agua ultrapura en una proporción de 1: 2 (V/V) y luego se inyectaron 10 µL del sobrenadante diluido en el sistema LC/MS/MS para análisis cuantitativo.

5 Los resultados farmacocinéticos mostraron que los compuestos de la presente solicitud tenían una biodisponibilidad absoluta oral alta (más del 70% para los compuestos preferidos), una tasa de aclaramiento moderada y una buena correlación dosis-exposición.

Ejemplo de prueba 5: prueba hERG

10

El efecto inhibitor potencial de los compuestos de prueba sobre el canal hERG se evaluó mediante un sistema de fijación de parche automático. En este estudio, se utilizó una línea de células CHO que expresaba de forma estable el gen hERG y se utilizó cisaprida como control positivo.

15

Se adquirió una línea celular CHO-hERG-DUO que expresa de forma estable el canal hERG de B'SYS GmbH. Las células se cultivaron en un medio que contenía medio F12 (HAM), FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina-estreptomicina, 100 µg/ml de higromicina y 100 µg/ml de G418. Las células se pasaron tres veces por semana y se mantuvieron en una confluencia de alrededor del 80%.

20

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO como una solución madre con una concentración final de 10 mM. A continuación, la solución madre (3,33 mM, 1,11 mM y 0,37 mM) se diluyó en serie con DMSO en una proporción de 1:3. Las concentraciones finales de los compuestos fueron 30 µM, 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM y 0,37 µM.

25

Se estableció una línea base utilizando el solvente blanco. Después de que la corriente hERG se estabilizó durante al menos 5 minutos, se perfundió la solución de trabajo compuesta. La corriente hERG se registró durante no menos de 5 minutos para alcanzar un estado estable y luego se capturaron 5 exploraciones. Si no se alcanza el estado estable dentro de los 10 minutos, se utilizará la corriente máxima promedio de los últimos 5 escaneos en lugar del valor del estado estable. El experimento se llevó a cabo dos veces (n = 2) y se midió la inhibición de la corriente hERG de cinco concentraciones de cada compuesto para determinar el valor IC₅₀.

30

El porcentaje de inhibición actual se calculó utilizando la siguiente ecuación.

$$\text{Inhibición de corriente pico} = \left(1 - \frac{\text{Corriente de cola pico}_{\text{compuesto}} - \text{Corriente de cola pico}_{\text{control positivo}}}{\text{Corriente de cola pico}_{\text{vehículo en blanco}} - \text{Corriente de cola pico}_{\text{control positivo}}}\right) \times 100$$

El valor IC₅₀ se calculó utilizando Graphpad Prism 8.0.

5 Los resultados de la prueba mostraron que los compuestos preferidos descritos anteriormente de la presente solicitud no tuvieron un efecto inhibitor significativo sobre el canal hERG dentro del rango de concentración de detección de esta prueba, con valores de IC₅₀ superiores a 30 μM, lo que demuestra que los compuestos de la presente solicitud tenían un bajo riesgo de cardiotoxicidad.

10 Las modalidades de la presente solicitud se han descrito anteriormente. Sin embargo, la presente solicitud no se limita a las modalidades descritas anteriormente. Cualquier modificación, sustitución equivalente, mejora o similar realizada dentro del espíritu y principio de la solicitud deberá incluirse en el ámbito de protección de la presente solicitud.