# DESCRIPCIÓN

## [TÍTULO DE LA INVENCIÓN] COMPUESTO HETEROCÍCLICO QUE CONTIENE NITRÓGENO CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE MYT1

## [CAMPO TÉCNICO]

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno con actividad inhibidora de MYT1 o una de sus sales o solvatos. La presente invención también se refiere a un medicamento útil para el tratamiento y la prevención del cáncer que contiene cualquiera de estos como el ingrediente activo.

## [TÉCNICA ANTERIOR]

[0002]

Las células están expuestas diariamente a factores de estrés exógenos o endógenos, y su ADN resulta dañado. Normalmente, las células cuyo ADN está dañado reparan el daño del ADN activando la vía DDR (respuesta al daño del ADN). Se sabe que muchos tipos de cáncer presentan una anomalía en el gen y la proteína implicados en la vía DDR, y se examinan métodos de tratamiento (Literatura no relacionada con patentes 1 a 2). Uno de los métodos de tratamiento para el cáncer que tiene una anomalía en el gen y la proteína implicados en la vía DDR es el uso de un inhibidor de PARP, que se utiliza para el tratamiento del cáncer que tiene una mutación BRCA1 o una mutación BRCA2 (Literatura no relacionada con patentes 3). Además, el gen y la proteína implicados en la vía DDR, ATM, ATR, CHK1, DNA-PK, WEE1, y similares se mencionan como candidatos diana hasta la fecha, y se investigan intensamente (Literatura no relacionada con patentes 4).

[0003]

MYT1 es una enzima de la familia WEE1 y se conoce como factor de ajuste negativo de CDK1. MYT1 inactiva CDK1 por fosforilación y desempeña un papel importante en la regulación del ciclo celular. En los últimos años, se ha informado de que un nuevo inhibidor de MYT1 causa letalidad sintética en cánceres específicos (Literatura no relacionada con patentes 5). Sin embargo, aún no existe ningún fármaco aprobado, por lo que se desea un nuevo agente terapéutico.

**[LISTADO DE REFERENCIAS]**

[Literatura no relacionada con patentes]

[0004]

[Literatura no relacionada con patentes 1] Cancers (Basel), 23 de abril de 2020; 12(4): 1050.

[Literatura no relacionada con patentes 2] Front Pharmacol., 8 de febrero de 2021; 11: 629266.

[Literatura no relacionada con patentes 3] N. Engl. J. Med., 27 de diciembre de 2018; 379(26): 2495-2505.

[Literatura no relacionada con patentes 4] Nat. Rev. Cancer, 2023 23, 78-94.

[Literatura no relacionada con patentes 5] Nature, abril de 2022; 604(7907): 749-756.

[Literatura no relacionada con patentes 6] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (5th edition, John Wiley & Sons 2014)

[Literatura no relacionada con patentes 7] Tetrahedron Lett., 2019 vol. 60, 151147

[Literatura no relacionada con patentes 8] Chem. Rev., 1995, vol. 95, N.º 7, p. 2457-2483.

[Literatura no relacionada con patentes 9] Acc. Chem. Res.,

2008, vol. 41, N.º 11, p. 1461–1473.

[Literatura no relacionada con patentes 10] Synthesis, 1992, vol. 9, p. 803–815.

[Literatura no relacionada con patentes 11] Org. Process Res. Dev., 2018, vol. 22, N.º 4, p. 430–445.

[Literatura no relacionada con patentes 12] Tetrahedron, 1992, vol. 48, N.º 44, p. 9577–9648.

[Literatura no relacionada con patentes 13] Aldrichimica Acta, 2005, vol. 38, N.º 4, p. 71–88.

[Literatura no relacionada con patentes 14] Chem. Soc. Rev., 2011, vol. 40, p. 5084–5121.

[Literatura no relacionada con patentes 15] Chem. Rev., 2016, vol. 116, p. 12564–12649.

[Literatura no relacionada con patentes 16] Org. Process Res. Dev., 2022, vol. 26, N.º 6, p. 1690–1750.

[Literatura no relacionada con patentes 17] J. Am. Chem. Soc., 2016, vol. 138, N.º 26, p. 8084–8087.

[Literatura no relacionada con patentes 18] ACS Med. Chem. Lett., 2020, vol. 11, N.º 4, p. 597–604.

[Literatura no relacionada con patentes 19] Nature, 2021, 598, p. 451–456.

[Literatura no relacionada con patentes 20] ACS Cent. Sci. 2017, vol. 3, edición 6, p. 647–653.

[Literatura no relacionada con patentes 21] Tetrahedron 2008, vol. 64, p. 5139–5146.

[Literatura no relacionada con patentes 22] Nature, mayo de 2019; 569(7757): 503–508.

[Literatura no relacionada con patentes 23] PLoS Comput Biol. 20 de mayo de 2019; 15(5): e1006752.

## [SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN]

[Problemas a resolver por medio de la invención]

[0005]

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga una nueva actividad inhibidora de MYT1 o una de sus sales o solvatos. Otro objeto es proporcionar un medicamento útil para el tratamiento y la prevención del cáncer que contiene cualquiera de estos como el ingrediente activo.

[Medios para resolver los problemas]

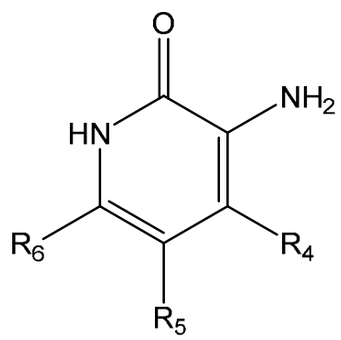
[0006]

Es decir, en un aspecto de la presente invención, se proporcionan las siguientes invenciones.

[A1]

Un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórmula 1]




(1)

en donde

$R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

$R_5$ y $R_6$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo D opcionalmente sustituido;

el Anillo D se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno,

un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$); y

dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido;

o una de sus sales o solvatos.

[A2]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A1], en donde el Anillo D es un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$).

[A3]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A1], en donde el Anillo D es un anillo benceno.

[A4]

El compuesto de acuerdo con [A1], en donde el Anillo D es un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$) o una de sus sales o solvatos.

[A5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A4], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina, un anillo pirazina y un anillo triazina.

[A6]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A4], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5

a 6 miembros ($D_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina.

[A7]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A4], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$) es un anillo piridina.

[A8]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A7], en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$;

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[A9]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A7], en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$;

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$–

tio, acil $C_1$–$C_6$-amino, monoalquil $C_1$–$C_6$-amino, alquil $C_1$–$C_6$-sulfonilamino, cicloalquil $C_3$–$C_8$-sulfonilamino, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$–$C_6$, monocicloalquil $C_3$–$C_8$-aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$–$C_6$-fosforilo, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, dialquil $C_1$–$C_6$-aminocarbonilalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el alquil $C_1$–$C_6$-tio, alcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[A10]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A7], en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$; y

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[A11]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A7], en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$; y

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[A12]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A7], en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$; y

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, propan-2-iloxi, 3-metilbutoxi, [(2S)-butan-2-il]oxi, [(2R)-butan-2-il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, butan-2-ilo, 3-metilbutilo, pentan-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo.

[A13]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A12], en donde dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo E opcionalmente sustituido.

[A14]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A13], en donde el Anillo E se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico

de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

[A15]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A13], en donde el Anillo E es un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

[A16]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A13], en donde el Anillo E es un anillo benceno.

[A17]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A13], en donde el Anillo E es un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

[A18]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina, un anillo pirazina y un anillo triazina.

[A19]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo tiofeno, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol,

un anillo isotiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina.

[A20]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina.

[A20,5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) es un anillo piridina o un anillo pirazina.

[A21]

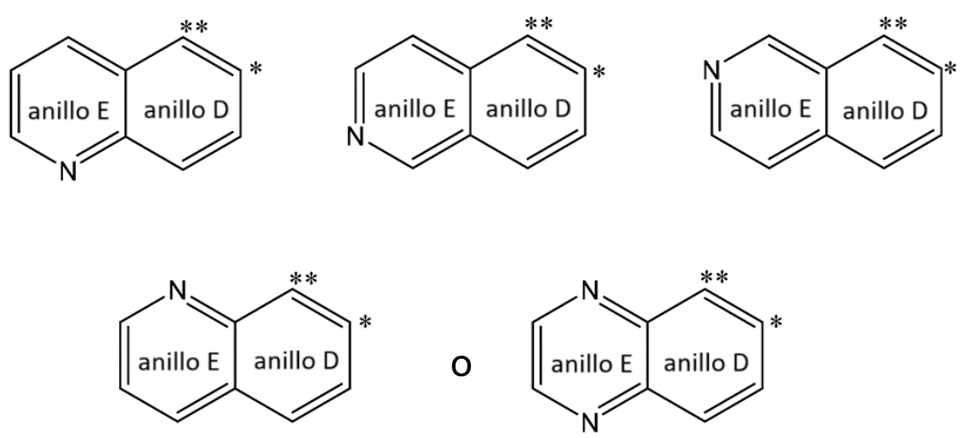
El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) es un anillo piridina.

[A22]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde

el Anillo D y el Anillo E forman un biciclo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 2]



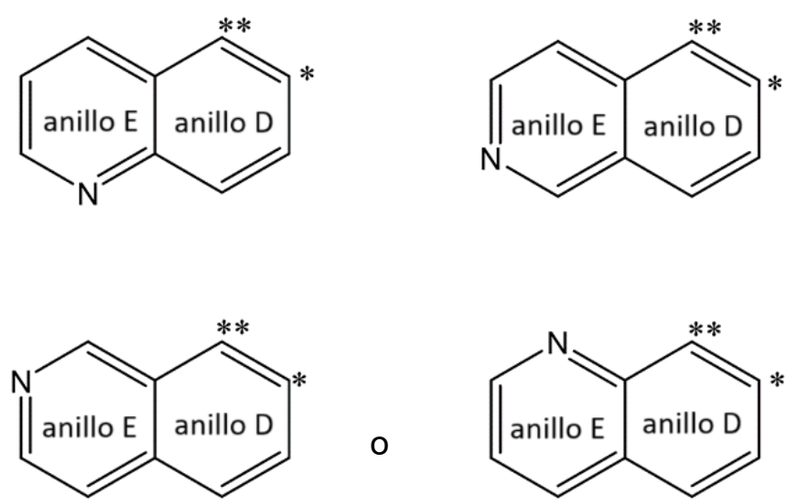
en donde * representa un carbono al que se une $R_5$ en la fórmula (1) y ** representa un carbono al que se une $R_6$ en la fórmula (1); el Anillo D se menciona como “anillo D” y el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[A23]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A17], en donde

el Anillo D y el Anillo E forman un biciclo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 3]




en donde * representa un carbono al que se une $R_5$ en la fórmula (1) y ** representa un carbono al que se une $R_6$ en la fórmula (1); el Anillo D se menciona como “anillo D” y el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[A24]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A14] a [A23], en donde

el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$;

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi,

sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[A25]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A14] a [A23], en donde

Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; y

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$ y borilo.

[A25.5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A14] a [A23], en donde

el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; y

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi, dihidroxiborilo, metilo y t-butilo.

[A26]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A25.5], en donde $R_4$ es aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$) o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[A27]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A26], en donde $R_4$ es aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$).

[A28]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A27], en donde el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) es fenilo.

[A29]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A26] a [A28], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$-tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$-tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[A30]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A26] a [A28], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$,

haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[A31]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A26] a [A28], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, haloalquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[A32]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A26], en donde $R_4$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[A33]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[A34]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo,

pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[A35]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[A36]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[A37]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–6–ilo o 1H–indazol–4–ilo.

[A38]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [A26] o [A32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo.

[A39]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[A40]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[A41]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, alquil $C_1$–$C_6$ y haloalquil $C_1$–$C_6$.

[A42]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo o 1H-indazol-4-ilo sustituido con uno o más halógenos.

[A43]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo sustituido con uno o más halógenos.

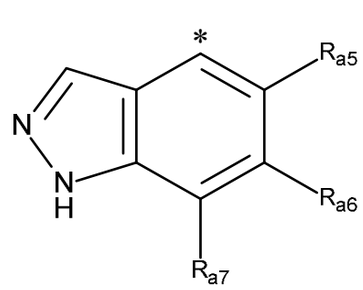
[A44]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno.

[A44,5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 4]




en donde * representa un carbono al que se une $R_4$ en la fórmula (1), $R_{a5}$, $R_{a6}$ y $R_{a7}$ son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o halógeno y al menos una de $R_{a5}$, $R_{a6}$ y $R_{a7}$ no es hidrógeno.

[A45]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno; y

el halógeno es flúor o cloro.

[A46]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo, en donde una cualquiera o dos de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 están sustituidas con un halógeno; y

el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, una combinación de flúor y flúor y una combinación de flúor y cloro.

[A46.5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A32] a [A38], en donde

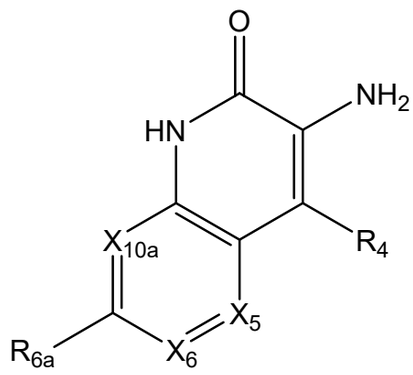
el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo sustituido en una cualquiera o dos de las posiciones 5, 6 y 7 con el halógeno, y

el halógeno es, de modo independiente, flúor o cloro.

[B1]

Un compuesto o una de sus sales o solvatos representado por la fórmula (2):

[Fórmula 5]




(2)

en donde

$R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$ o N;

$X_{10a}$ es $CR_{x10a}$ o N;

cada uno de $R_{x5}$, $R_{x6}$, $R_{6a}$ y $R_{x10a}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos; y

$R_{x5}$ y $R_{x6}$, $R_{x6}$ y $R_{6a}$ o $R_{6a}$ y $R_{x10a}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido.

[B2]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con

[B1], en donde

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$; y

$X_{10a}$ es $CR_{x10a}$ o N.

[B3]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B1] o [B2], en donde

$X_5$ es CH;

$X_6$ es $CR_{x6}$; y

$X_{10a}$ es $CR_{x10a}$.

[B4]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B3], en donde

$R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$–tio, acil $C_1$–$C_6$–amino, monoalquil $C_1$–$C_6$–amino, alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino, cicloalquil $C_3$–$C_8$–sulfonilamino, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$–$C_6$, monocicloalquil $C_3$–$C_8$–aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$–$C_6$–fosforilo, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, dialquil $C_1$–$C_6$–aminocarbonil alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el alquil $C_1$–$C_6$–tio, alcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$,

heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[B5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B3], en donde $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[B6]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B3], en donde $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[B7]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B3], en donde $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, propan-2-iloxi, 3-metilbutoxi, [(2S)-butan-2-il]oxi, [(2R)-butan-2-il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, butan-2-ilo, 3-metilbutilo, pentan-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo.

[B8]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B7], en donde $R_{x10a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[B9]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B7], en donde $R_{x10a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, vinilo, etinilo y ciclopropilo.

[B10]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B9], en donde $R_{6a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$.

[B11]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B9], en donde $R_{6a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometoxi, metilo y etilo.

[B12]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B7], en donde $R_{6a}$ y $R_{x10a}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo E opcionalmente sustituido.

[B13]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B12], en donde el Anillo E se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

[B14]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B12], en donde el Anillo E es un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

[B15]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B13] o [B14], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo tiofeno, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina.

[B16]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B13] o [B14], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) se selecciona del grupo que consiste en un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina.

[B17]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B13] o [B14], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) es un anillo piridina o un anillo pirazina.

[B18]

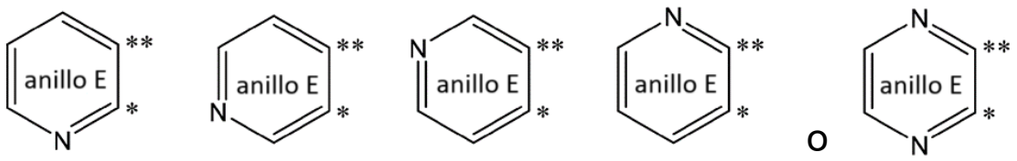
El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B13] o [B14], en donde el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) es un anillo piridina.

[B19]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B12], en donde

el Anillo E está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 6]



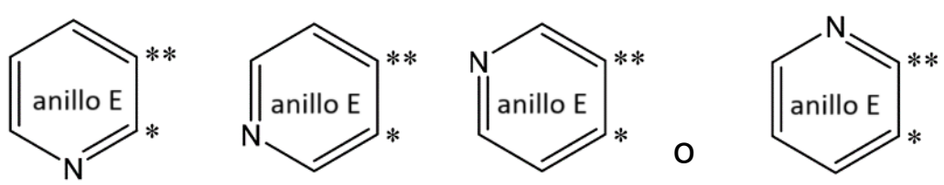

en donde * representa un carbono al que se une $R_{6a}$ en la fórmula (2) y ** representa un carbono al que se une $R_{x10a}$ en la fórmula (2); el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[B20]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B12], en donde

el Anillo E está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 7]




en donde * representa un carbono al que se une $R_{6a}$ en la fórmula (2) y ** representa un carbono al que se une $R_{x10a}$ en la fórmula (2); el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[B21]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B12] a [B20], en donde

Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$;

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio,

carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[B22]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B12] a [B20], en donde

el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; y

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, borilo y alquil $C_1$–$C_6$.

[B23]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B12] a [B20], en donde

el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; y

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi, dihidroxiborilo, metilo y t-butilo.

[B24]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B23], en donde $R_4$ es aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$) o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[B25]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B23], en donde $R_4$ es aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$).

[B26]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B25], en donde el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) es fenilo.

[B27]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B24] a [B26], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$-tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$-tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[B28]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B24] a [B26], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$-sulfonilamino.

[B29]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B24] a [B26], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, haloalquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[B30]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B1] a [B23], en donde $R_4$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[B31]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B30], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[B32]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B30], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo,

bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[B33]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B30], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[B34]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B30], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[B35]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B30], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–6–ilo o 1H–indazol–4–ilo.

[B36]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [B24] o [B30], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo.

[B37]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio,

amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[B38]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[B39]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, alquil $C_1$–$C_6$ y haloalquil $C_1$–$C_6$.

[B40]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo o 1H–indazol–4–ilo sustituido

con uno o más halógenos.

[B41]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo sustituido con uno o más halógenos.

[B42]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno.

[B43]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno; y

el halógeno es flúor o cloro.

[B44]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [B31] a [B36], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo, en donde una cualquiera o dos de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 están sustituidas con un halógeno; y

el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, una combinación de flúor y flúor y una combinación de flúor y cloro.

[B44.5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con

cualquiera de [B31] a [B36], en donde

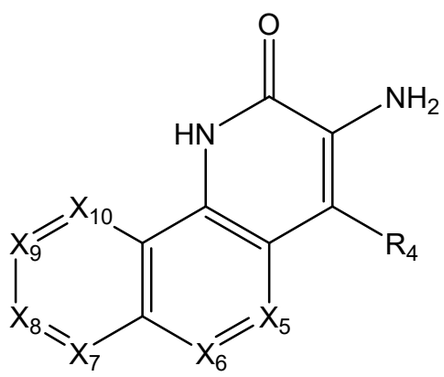
el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo sustituido en una cualquiera o dos de las posiciones 5, 6 y 7 con halógeno, y

el halógeno es, de modo independiente, flúor o cloro.

[C1]

Un compuesto representado por la fórmula (3):

[Fórmula 8]




(3)

en donde

$R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$ o N;

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N;

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N;

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N;

$X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N;

cada uno de $R_{x5}$, $R_{x6}$, $R_{x7}$, $R_{x8}$, $R_{x9}$ y $R_{x10}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$,

heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos,

o una de sus sales o solvatos.

[C2]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C1], en donde

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$;

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N;

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N;

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N; y

$X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N.

[C3]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C1] o [C2], en donde

$X_5$ es CH;

$X_6$ es $CR_{x6}$;

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N;

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N;

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N; y

$X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N.

[C4]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C3], en donde

$X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$;

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$;

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es N y $X_{10}$ es $CR_{x10}$;

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N;

$X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N;

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N; o

$X_7$ es N, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$.

[C4.5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C3], en donde

$X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es N y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N.

[C5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C4], en donde

$R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$–tio, acil $C_1$–$C_6$–amino, monoalquil $C_1$–$C_6$–amino, alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino, cicloalquil $C_3$–$C_8$–sulfonilamino, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$–$C_6$, monocicloalquil $C_3$–$C_8$–aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$–$C_6$–fosforilo, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, dialquil $C_1$–$C_6$–aminocarbonil alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el alquil $C_1$–$C_6$–tio, alcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$,

cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[C5.1]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C3], en donde $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[C5.2]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C4], en donde $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

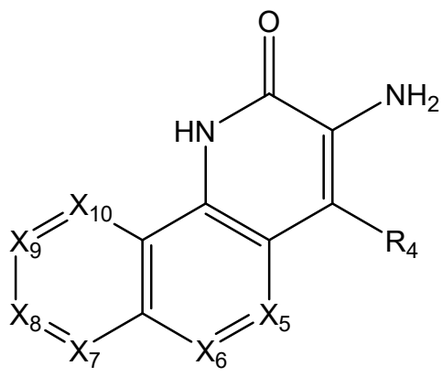
[C6]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C4], en donde $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, propan–2–iloxi, 3–metilbutoxi, [(2S)–butan–2–il]oxi, [(2R)–butan–2–il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan–2–ilo, 2–metilpropilo, butan–2–ilo, 3–metilbutilo, pentan–3–ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1–metilciclopropilo, 3,3–dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan–5–ilo.

[C6,5]

Un compuesto representado por la fórmula (3):

[Fórmula 9]




(3)

en donde

$R_4$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo o 1H-indazol-4-ilo sustituido con uno o más halógenos;

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$;

$R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, propan-2-iloxi, 3-metilbutoxi, [(2S)-butan-2-il]oxi, [(2R)-butan-2-il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, butan-2-ilo, 3-metilbutilo, pentan-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo;

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N;

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N;

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N;

$X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N;

cada uno de $R_{x5}$, $R_{x7}$, $R_{x8}$, $R_{x9}$ y $R_{x10}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquil $C_1$-$C_6$-tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$-$C_6$, alquenil $C_2$-$C_6$, alquinil $C_2$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$-$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a

10 miembros; y

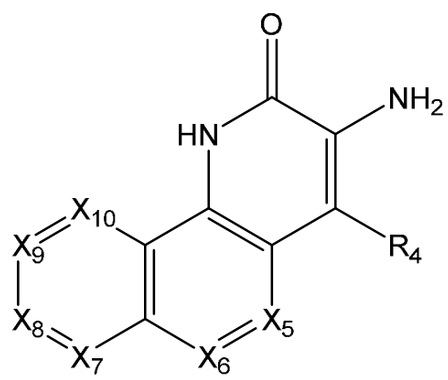
el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$-tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos;

o una de sus sales o solvatos.

[C6.6]

Un compuesto representado por la fórmula (3):

[Fórmula 10]




(3)

en donde

$R_4$ es 1H-indazol-4-ilo o 1H-indazol-4-ilo sustituido con uno o más átomos de halógeno,

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N,

$X_6$ es $CR_{x6}$,

$R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, propan-2-iloxi, 3-metilbutoxi, [(2S)-butan-2-il]oxi, [(2R)-butan-2-il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, butan-2-ilo, 3-metilbutilo, pentan-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo,

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N,

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N,

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N,

$X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N,

$R_{x5}$, $R_{x7}$, $R_{x8}$, $R_{x9}$ y $R_{x10}$ se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y

cada uno del hidroxi, el tio, el amino, el alcoxi $C_1$–$C_6$, el alquil $C_1$–$C_6$–tio, el carbonilo, el carboxi, el sulfonilo, el fosforilo, el borilo, el alquil $C_1$–$C_6$, el alquenil $C_2$–$C_6$, el alquinil $C_2$–$C_6$, el cicloalquil $C_3$–$C_8$, el heterociclilo de 4 a 10 miembros, el aril $C_6$–$C_{10}$ y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está además opcionalmente sustituido,

o una de sus sales o solvatos.

[C7]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C6.5], en donde $X_7$ es $CR_{x7}$.

[C8]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C7], en donde $R_{x7}$ es hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$ o alquil $C_1$–$C_6$.

[C9]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C6.5], en donde $X_7$ es N.

[C10]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C9], en donde $X_8$ es $CR_{x8}$.

[C11]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con

[C10], en donde $R_{x8}$ es hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$ o alquil $C_1$–$C_6$.

[C12]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C9], en donde $X_8$ es N.

[C13]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C12], en donde $X_9$ es $CR_{x9}$.

[C14]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C13], en donde $R_{x9}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y borilo.

[C15]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C12], en donde $X_9$ es N.

[C16]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C15], en donde $X_{10}$ es $CR_{x10}$.

[C17]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C16], en donde $R_{x10}$ es hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$ o alquil $C_1$–$C_6$.

[C18]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C12], en donde $X_{10}$ es N.

[C20]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C18] (excepto por [C6.5] y [C6.6]), en donde $R_4$ es aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$) o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[C21]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C18] (excepto por [C6.5] y [C6.6]), en donde $R_4$ es aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$).

[C22]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C21], en donde el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) es fenilo.

[C23]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C20] a [C22], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[C24]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C20] a [C22], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil

$C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[C25]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C20] a [C22], en donde

el aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, haloalquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquilsulfonilamino.

[C26]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C1] a [C18] (excepto por [C6.5] y [C6.6]), en donde $R_4$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[C27]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C26], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[C28]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C26], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se

selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[C29]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C26], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[C30]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C26], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) se selecciona del grupo que consiste en pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[C31]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C26], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-6-ilo o 1H-indazol-4-ilo.

[C32]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con [C20] o [C26], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo.

[C33]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con

cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$;

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[C34]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquilsulfonilamino.

[C35]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, alquil $C_1$–$C_6$ y

haloalquil $C_1$–$C_6$.

[C36]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo o 1H–indazol–4–ilo sustituido con uno o más halógenos.

[C37]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo sustituido con uno o más halógenos.

[C38]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno.

[C39]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno;

y

el halógeno es flúor o cloro.

[C40]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo, en donde una cualquiera o dos de la posición 5, la posición 6 y la

posición 7 están sustituidas con un halógeno; y

el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, una combinación de flúor y flúor y una combinación de flúor y cloro.

[C40,5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [C27] a [C32], en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H-indazol-4-ilo sustituido en una cualquiera o dos de las posiciones 5, 6 y 7 por halógeno y

el halógeno es, de modo independiente, flúor o cloro.

[D1]

Un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos:

3-amino-7-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutil-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

(S)-3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclobutil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-

1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metoxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona,

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5,6-dimetil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(5,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(1H-benzotriazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona, o

3-amino-6-(ter-butil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

o una de sus sales o solvatos.

[D2]

3-amino-7-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D3]

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D4]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D5]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D6]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D7]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D8]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-

1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D9]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D10]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D11]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D12]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D13]

3-amino-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D14]

3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D15]

(S)-3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D16]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D16,5]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona clorhidrato monohidrato.

[D17]

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-

1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D18]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D19]

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D20]

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D21]

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D22]

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D23]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D23,5]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona clorhidrato.

[D24]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D25]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D26]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D27]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D28]

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D29]

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D30]

3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D31]

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D31,5]

Un solvato de 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona.

[D32]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D32,5]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona clorhidrato monohidrato.

[D33]

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D34]

3-amino-6-ciclobutil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D35]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,10-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D36]

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D37]

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,10-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D38]

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D39]

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D40]

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D41]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D42]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D43]

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metoxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona o una de sus sales o solvatos.

[D44]

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-10H-

pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona o una de sus sales o solvatos.

[D45]

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona o una de sus sales o solvatos.

[D46]

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona o una de sus sales o solvatos.

[D47]

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona o una de sus sales o solvatos.

[D48]

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49]

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato o una de sus sales o solvatos.

[D49.1]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5,6-dimetil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.2]

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.3]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.4]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.5]

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.6]

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.7]

3-amino-4-(5,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.8]

3-amino-6-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.9]

3-amino-4-(1H-benzotriazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D49.10]

3-amino-6-(ter-butil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona o una de sus sales o solvatos.

[D50]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44] y [C1] a [C40], en donde los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus solvatos son los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales.

[D51]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44] y [C1] a [C40], en donde los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus solvatos son los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3).

[D52]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44] y [C1] a [C40], en donde los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus solvatos son las sales de los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3).

[D53]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44] y [C1] a [C40], en donde los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus solvatos son los solvatos de los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales.

[D54]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44] y [C1] a [C40], en donde los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus solvatos son los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus hidratos.

[D55]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44] y [C1] a [C40], en donde los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales o sus solvatos son los hidratos de los compuestos representados por la fórmula (1), la fórmula (2) y la fórmula (3) o sus sales.

[D56]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con

cualquiera de [D1] a [D49], en donde los compuestos o sus sales o sus solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49] son los compuestos o sus sales de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49].

[D57]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49], en donde los compuestos o sus sales o sus solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49] son los compuestos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49].

[D58]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49], en donde los compuestos o sus sales o sus solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49] son las sales de los compuestos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49].

[D59]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49], en donde los compuestos o sus sales o sus solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49] son los solvatos de los compuestos o sus sales de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49].

[D60]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49], en donde los compuestos o sus sales o sus solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49] son los compuestos o sus sales o a sus hidratos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49].

[D61]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49], en donde los compuestos o sus sales o sus solvatos de acuerdo con cualquiera de [D1] a [D49] son los hidratos de los compuestos o sales de acuerdo con cualquiera de

[D1] a [D49].

[E1]

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40] y [D1] a [D61] como un ingrediente activo.

[E2]

Un agente profiláctico y/o un agente terapéutico para el cáncer que comprende el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40] y [D1] a [D61] como un ingrediente activo.

[E3]

Un inhibidor de MYT1 que comprende el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40] y [D1] a [D61].

[E4]

Un método para prevenir y/o tratar cáncer que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40] y [D1] a [D61] a un sujeto.

[E5]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40] y [D1] a [D61] para usar en la prevención y/o el tratamiento del cáncer.

[E6]

Uso del compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61] para producir una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento del cáncer.

[E6.2]

La composición farmacéutica, el agente profiláctico y/o un agente terapéutico para el cáncer, el inhibidor de MYT1, el método, el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61] para su uso, o el uso de acuerdo con cualquiera de [E1] a [E6], utilizándose en combinación con un agente quimioterapéutico.

[E7]

Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente oncológico en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en combinación con un agente quimioterapéutico, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de MYT1 como ingrediente activo,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E7.2]

Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente oncológico en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en combinación con un agente quimioterapéutico, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de MYT1 como ingrediente activo,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E7.5]

Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente oncológico en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína

RB1, en combinación con un inhibidor de MYT1, en donde la composición farmacéutica comprende un agente quimioterapéutico como ingrediente activo,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E7.7]

Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente oncológico en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en combinación con un inhibidor de MYT1, en donde la composición farmacéutica comprende un agente quimioterapéutico como ingrediente activo,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E8]

Un método para tratar o prevenir el cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el método comprende:

administrar un agente quimioterapéutico y un inhibidor de MYT1 en combinación al paciente con cáncer,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E8.1]

Un método para tratar o prevenir el cáncer, en donde el método comprende:

detectar la positividad de la mutación del gen RB1, o la

disminución de la expresión del gen o la proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero la detecte; y

administrar un agente quimioterapéutico y un inhibidor de MYT1 en combinación al paciente con cáncer,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E8.2]

Un método para tratar o prevenir un cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, el método comprende:

administrar un agente quimioterapéutico y un inhibidor de MYT1 en combinación al paciente con cáncer, en donde

el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E9]

Un método para suprimir el crecimiento de células cancerosas en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el método comprende:

poner en contacto un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico con las células cancerosas,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E9.1]

Un método para suprimir el crecimiento de células cancerosas,

en donde el método comprende:

detectar la positividad de la mutación del gen RB1, o la disminución de la expresión del gen o la proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero la detecte; y

poner en contacto un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico con las células cancerosas,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E9.2]

Un método para suprimir el crecimiento de células cancerosas en un paciente con cáncer en el que se ha producido la positividad de la mutación del gen RB1, o la disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en donde el método comprende:

poner en contacto un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico con las células cancerosas,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E10]

Un método para mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con un agente quimioterapéutico,

en donde el cáncer es un cáncer en un paciente oncológico en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o positividad de la expresión de la proteína RB1 hiperfosforilada,

el método comprende la administración de un inhibidor de MYT1 junto con el agente quimioterapéutico al paciente con cáncer,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus

sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E10.1]

Un método para mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con un agente quimioterapéutico, en donde el método comprende:

detectar la positividad de la mutación del gen RB1, o la disminución de la expresión del gen o la proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero la detecte; y

administrar un inhibidor de MYT1 junto con el agente quimioterapéutico al paciente con cáncer,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E10.2]

Un método para mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con un agente quimioterapéutico,

en donde el cáncer es un cáncer en un paciente oncológico caracterizado por la positividad de la mutación del gen RB1 o la disminución de la expresión del gen o proteína RB1,

en donde el método comprende la administración de un inhibidor de MYT1 junto con el agente quimioterapéutico al paciente con cáncer,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E11]

Un método para predecir la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con una combinación de un inhibidor de MYT1

y un agente quimioterapéutico, en donde el método comprende:

detectar la presencia o ausencia de mutación del gen RB1, o la presencia o ausencia de expresión disminuida del gen o proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero lo detecte; y

determinar que el paciente responde al tratamiento del cáncer con una combinación de un inhibidor de MYT1 y un quimioterapéutico cuando la mutación del gen RB1 es positiva, o cuando la expresión del gen o proteína RB1 está disminuida, o cuando la expresión de la proteína RB1 hiperfosforilada es positiva,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E12]

Un método para seleccionar un paciente con cáncer para el cual la administración de un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico en combinación es más eficaz que la administración de un solo agente del inhibidor de MYT1 o/y el agente quimioterapéutico, en donde el método comprende:

detectar la presencia o ausencia de mutación del gen RB1 o la presencia, o ausencia de disminución de la expresión del gen o proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero lo detecte; y

determinar al paciente con cáncer como un paciente con cáncer para el que la administración de un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico en combinación es más eficaz que la administración como agente único del inhibidor de MYT1 y/o el agente quimioterapéutico, basado en la presencia de la mutación o la expresión disminuida,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus

sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E13]

Un método para el cribado de un compuesto eficaz para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el método comprende:

medir la actividad inhibidora de MYT1 de un compuesto candidato; y seleccionar un compuesto candidato que tenga actividad inhibidora de MYT1 como compuesto eficaz para el tratamiento del cáncer.

[E13.2]

Un método para el cribado de un compuesto eficaz para el tratamiento o la prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en donde el método comprende:

medir la actividad inhibidora de MYT1 de un compuesto candidato; y seleccionar un compuesto candidato que tenga actividad inhibidora de MYT1 como compuesto eficaz para el tratamiento del cáncer.

[E14]

Un inhibidor de MYT1 para su uso en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o positividad de la expresión de la proteína RB1 hiperfosforilada,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus

sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E14.2]

Un inhibidor de MYT1 para su uso en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E15]

Un agente quimioterapéutico para su uso en combinación con un inhibidor de MYT1 en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E15.2]

Un agente quimioterapéutico para su uso en combinación con un inhibidor de MYT1 en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E16]

Uso de un inhibidor de MYT1 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el inhibidor de MYT1 se administra en combinación con un agente quimioterapéutico,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E16.2]

Uso de un inhibidor de MYT1 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido la positividad de la mutación del gen RB1 o la disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con un agente quimioterapéutico,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E17]

Uso de un agente quimioterapéutico para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con un inhibidor de MYT1,

en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E17.2]

Uso de un agente quimioterapéutico para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con un inhibidor de MYT1,

en donde el inhibidor de MYT1 es un compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de [A1] a [A46], [B1] a [B44], [C1] a [C40], y [D1] a [D61].

[E18]

La composición farmacéutica, método, inhibidor de MYT1 para uso, agente quimioterapéutico para uso, o uso de acuerdo con cualquiera de [E7] a [E17], en donde el agente quimioterapéutico es un antimetabolito.

[E19]

La composición farmacéutica, método, inhibidor de MYT1 para uso, agente quimioterapéutico para uso, o uso de acuerdo con [E18], en donde el antimetabolito es un antifolato.

[E20]

La composición farmacéutica, método, inhibidor de MYT1 para uso, agente quimioterapéutico para uso, o uso de acuerdo con [E19], en donde el antifolato es pemetrexed.

[E21]

La composición farmacéutica, método, inhibidor de MYT1 para uso, agente quimioterapéutico para uso, o uso de acuerdo con cualquiera de [E7] a [E20], en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

[0007]

En la numeración anterior, el número citado en el elemento dependiente también incluye el mismo número pero con un número diferente después de un punto decimal, a menos que se especifique

lo contrario. Por ejemplo, [C6] citado en el punto dependiente muestra que no solo se incluye [C6] sino también [C6.5]. Lo mismo se aplica a otras numeraciones.

[Efecto ventajoso de la invención]

[0008]

La presente invención puede proporcionar un compuesto que tenga una nueva actividad inhibidora de MYT1 o una de sus sales o solvatos. La presente invención también puede proporcionar un medicamento útil para el tratamiento y prevención del cáncer que contenga cualquiera de ellos como ingrediente activo.

[Breve descripción de los dibujos]

[0009]

[Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (A12, A59, B3, B22, B23, B24, B32, B35 y B37).

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (B46, B47, B48, B49, C1, C4, C8, C13 y C64).

[Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (C65, C67, C69, C76, C78, C83, C84, C85 y C86).

[Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (C88, C90, C91, C92, C98, C100, C101, C102 y C134).

[Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con

pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (C135, C136, C137, C138, C139, C140, C141, C143 y C144).

[Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (C146, C155, C156, C185, C190, C195, C200, D2 y F2).

[Figura 7] La figura 7 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añaden compuestos de ejemplo (G16, H3, K4, L3, M4, N2, O1, P1 y P4).

[Figura 8] La figura 8 es un gráfico que muestra las tasas de supervivencia celular calculadas en un ensayo de citotoxicidad con pemetrexed cuando se añade un compuesto de ejemplo (Q1).

[Figura 9] La figura 9 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra A. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico. La ordenada derecha representa el flujo de calor (mW/mg) observado en el análisis térmico diferencial (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 10] La figura 10 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra A-1. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico (este resultado es un valor de referencia porque la muestra filtrada a través de una malla y secada se midió directamente). La ordenada derecha representa el flujo de calor

(mW/mg) observado en la calorimetría diferencial de barrido (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 11] La figura 11 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, análisis térmico diferencial de la muestra A-2. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada derecha representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico. La ordenada izquierda representa el flujo de calor (μV) observado en el análisis térmico diferencial.

[Figura 12] La figura 12 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra B. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico. La ordenada derecha representa el flujo de calor (mW/mg) observado en la calorimetría diferencial de barrido (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 13] La figura 13 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, análisis térmico diferencial de la muestra B-2. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada derecha representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico. La ordenada izquierda representa el flujo de calor observado en el análisis térmico diferencial.

[Figura 14] La figura 14 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra B-3. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico (este resultado es un valor de referencia porque

la muestra filtrada a través de una malla y secada se midió directamente). La ordenada derecha representa el flujo de calor (mW/mg) observado en la calorimetría diferencial de barrido (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 15] La figura 15 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra C. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico. La ordenada derecha representa el flujo de calor (mW/mg) observado en la calorimetría diferencial de barrido (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 16] La figura 16 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra C-1. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico (este resultado es un valor de referencia porque la muestra filtrada a través de una malla y secada se midió directamente). La ordenada derecha representa el flujo de calor (mW/mg) observado en la calorimetría diferencial de barrido (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 17] La figura 17 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas de la muestra C-2. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada izquierda representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis

termogravimétrico (este resultado es un valor de referencia porque la muestra filtrada a través de una malla y secada se midió directamente). La ordenada derecha representa el flujo de calor (mW/mg) observado en la calorimetría diferencial de barrido (izquierda) y la intensidad del pico observada en la espectrometría de masas (derecha).

[Figura 18] La figura 18 muestra los resultados de la medición simultánea de termogravimetría y análisis térmico diferencial de la muestra D. La abscisa representa una temperatura (°C). La ordenada derecha representa el cambio (%) en el peso de la muestra en el análisis termogravimétrico. La ordenada izquierda representa el flujo de calor (μV) observado en el análisis térmico diferencial.

[Figura 19] La figura 19 muestra una unidad asimétrica de una estructura cristalina de la muestra E. El dibujo se basa en un modelo elipsoidal (nivel de probabilidad: 50 %).

[Modo de llevar a cabo la invención]

[0010]

En lo sucesivo, se describirán las definiciones de los símbolos, términos y similares utilizados en la presente, las formas de realización de la presente invención y similares, y se describirá en detalle la presente invención.

[0011]

El término "halógeno", tal como se utiliza en la presente, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

[0012]

El término "tio (tiol)", tal como se utiliza en la presente, significa –SH.

[0013]

El término "amino", tal como se utiliza en la presente, significa –NRR'. En este contexto, cada uno de R y R' se selecciona,

de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo que forma un anillo. El amino es preferentemente $-NH_2$, monoalquil $C_1$–$C_6$–amino (en lo sucesivo, "$C_p$–$C_q$" significa que el número de átomos de carbono es de p a q), y dialquil $C_1$–$C_6$–amino, o amino cíclico de 4 a 8 miembros.

[0014]

El término "alcoxi", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo oxi al que está unido el "alquilo", tal como se define en la presente. El alcoxi es preferentemente alcoxi $C_1$–$C_6$, y más preferentemente alcoxi $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos de alcoxi son metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentiloxi y 3-metilbutoxi.

[0015]

El término "alquiltio", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo "tio" al que está unido el "alquilo", tal como se define en la presente. El alquiltio es preferentemente alquil $C_1$–$C_6$–tio, y más preferentemente alquil $C_1$–$C_4$.tio. Ejemplos específicos de alquiltio incluyen metiltio, etiltio, 1-propiltio, 2-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio y t-butiltio.

[0016]

El término "sulfonilo", tal como se utiliza en la presente, significa $-S(=O)_2-R$. En este contexto, R se selecciona del grupo formado por hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. El sulfonilo es preferentemente alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilo.

[0017]

El término "fosforilo", tal como se utiliza en la presente, significa $-P(=O)RR'$. En este contexto, cada uno de R y R' se

selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. El fosforilo es preferentemente monoalquil $C_1$–$C_6$–fosforilo o dialquil $C_1$–$C_6$–fosforilo.

[0018]

El término "borilo", tal como se utiliza en la presente, significa –BRR'. En este contexto, cada uno de R y R' se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, o R y R', junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo. El borilo es preferentemente dihidroxiborilo, monoalquil $C_1$–$C_6$–borilo, dialquil $C_1$–$C_6$–borilo o borilo cíclico de 4 a 8 miembros. Los ejemplos específicos del borilo incluyen un grupo dihidroxiborilo, un grupo pinacolatoborilo, un grupo neopentandiolatoborilo, un grupo catecolatoborilo y un grupo 9–borabiciclo[3.3.1]nonan–9–ilo.

[0019]

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente, es un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático mediante la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno, y tiene un subconjunto de estructuras de grupos hidrocarbilo o hidrocarburo que no contienen un heteroátomo (que es un átomo distinto de los átomos de carbono e hidrógeno) o un enlace carbono–carbono insaturado, y contienen átomos de hidrógeno y carbono en la columna vertebral. El alquilo incluye no solo una forma lineal sino también una forma ramificada. El alquilo es preferentemente alquil $C_1$–$C_6$, y más preferentemente alquil $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos de alquilo incluyen metilo, etilo, n–propilo, i–propilo, n–butilo, s–butilo, t–butilo, isobutilo (2–metilpropilo), n–pentilo, s–pentilo (1–metilbutilo), t–pentilo (1,1–dimetilpropilo), neopentilo (2,2–

dimetilpropilo), isopentilo (3-metilbutilo), 3-pentilo (1-etilpropilo), 1,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, n-hexilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

[0020]

El término "alquenilo", tal como se utiliza en la presente, es un grupo monovalente que tiene al menos un doble enlace (dos átomos de carbono $sp^2$ adyacentes). Dependiendo de la conformación del doble enlace y de un sustituyente (si está presente), la morfología geométrica del doble enlace puede asumir conformaciones entgegen (E) o zusammen (Z) y cis o trans. El alquenilo incluye no solo una forma lineal sino también una forma ramificada. El alquenilo es preferentemente alquenil $C_2$-$C_6$, y más preferentemente alquenil $C_2$-$C_4$. Ejemplos específicos del alquenilo incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo (que incluye cis y trans), 3-butenilo, pentenilo, 3-metil-2-butenilo y hexenilo.

[0021]

El término "alquinilo", tal como se utiliza en la presente, es un grupo monovalente que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes). El alquinilo incluye no solo una forma lineal sino también una forma ramificada. El alquinilo es preferentemente alquinil $C_2$-$C_6$, y más preferentemente alquinil $C_2$-$C_4$. Ejemplos específicos de alquilo incluyen etileno, 1-propinilo, propargilo, 3-butinilo, pentilo, hexinilo, 3-fenil-2-propinilo, 3-(2'-fluorofenil)-2-propinilo, 2-hidroxi-2-propinilo, 3-(3-fluorofenil)-2-propinilo y 3-metil-(5-fenil)-4-pentilo.

[0022]

El término “cicloalquilo”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo hidrocarburo alifático monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado e incluye un anillo monocíclico, un anillo bicíclico y un anillo espiro. El cicloalquilo es preferentemente cicloalquil $C_3$–$C_8$, y más preferentemente cicloalquil $C_3$–$C_6$. Ejemplos específicos del cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.3]hexilo y espiro[4.5]decilo.

[0023]

El término “arilo”, tal como se utiliza en la presente, significa un anillo de hidrocarburo aromático monovalente, es decir, un grupo de anillos de hidrocarburos aromáticos. El arilo es preferentemente aril $C_6$–$C_{10}$. Ejemplos específicos de arilo son fenilo y naftilo (por ejemplo, 1–naftilo y 2–naftilo).

[0024]

El término “heterociclilo”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo monovalente cíclico no aromático que contiene un átomo de carbono y de 1 a 5 heteroátomos. El heterociclilo puede tener un enlace doble y/o triple en el anillo. Un átomo de carbono en el anillo puede formar carbonilo mediante oxidación, y el anillo puede ser un anillo monocíclico, un anillo condensado o un espiroanillo. En el caso del anillo condensado, un anillo aromático, tal como un anillo de benceno, un anillo de piridina o un anillo de pirimidina puede formar el anillo condensado con un anillo cicloalifático saturado como un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, o un anillo heterocíclico saturado como un anillo de tetrahidropirano, un anillo de dioxano o un anillo de pirrolidina. El número de átomos que constituyen el anillo de heterociclilo es preferentemente de 4 a 10 (heterociclilo de 4 a

10 miembros), y más preferentemente de 4 a 7 (heterociclilo de 4 a 7 miembros). Ejemplos específicos del heterociclilo incluyen azetidinilo, oxoazetidinilo, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo (oxolan-2-ilo, oxolan-3-ilo), dihidropiranilo, tetrahidropiranilo (oxan-4-ilo), tetrahidropiridilo, tetrahidropirimidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-tiazinano, tiadiazolidinilo, oxazolidonilo, benzodioxanilo, benzoxazolilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol, tietanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, 2,4,5-trimetilpiperazin-1-ilo, sultam, 2-oxaespiro[3.3]heptilo, 6,7-dihidro-pirrolo[1,2-a]imidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, azepanilo, dioxepanilo, 5,9-dioxaespiro[3.5]nonanilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-ilo, carbonilazetidinilo, acetilpiperidinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, 2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-ilo, 3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-ilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, (9aR)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-ilo, 3-(azetidin-1-il)azetidin-1-ilo, 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo, 1-(oxan-4-il)piperidin-4-ilo, 4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilo y 4-morfolin-4-ilpiperidin-1-ilo.

[0025]

El término “heteroarilo”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo monovalente cíclico aromático que contiene un átomo de carbono así como de 1 a 5 heteroátomos, es decir, un grupo heterocíclico aromático. El anillo puede ser un anillo monocíclico o un anillo condensado con otro anillo. El número de átomos que

constituyen el anillo de heteroarilo es preferentemente de 5 a 10 (heteroarilo de 5 a 10 miembros), y más preferentemente de 5 a 7 (heteroarilo de 5 a 7 miembros). Ejemplos específicos de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo y imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo.

[0026]

El término “alquilsulfonilo”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo “sulfonilo” al que está unido el “alquilo” o “cicloalquilo” definido en la presente. El alquilsulfonilo es preferentemente alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilo o cicloalquil $C_3$–$C_8$–sulfonilo, y más preferentemente alquil $C_1$–$C_4$–sulfonilo o cicloalquil $C_3$–$C_6$–sulfonilo. Ejemplos específicos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, 1-propilsulfonilo, 2-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, i-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo y t-butilsulfonilo.

[0027]

El término “acilamino”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que R es hidrógeno y R’ es el “acilo”, tal como se define en la presente, en el “amino”, tal como se define en la presente. El acilamino es preferentemente acil $C_1$–$C_6$–amino, y más preferentemente acil $C_1$–$C_4$–amino. Ejemplos específicos del acilamino incluyen acetilamino.

[0028]

El término “monoalquilamino”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que R es hidrógeno y R’ es el “alquilo”, tal como se define en la presente, en el “amino”, tal como se define en la presente. El monoalquilamino es preferentemente monoalquil $C_1$–$C_6$–amino, y más preferentemente monoalquil $C_1$–$C_4$–amino. Ejemplos específicos del monoalquilamino incluyen metilamino, etilamino, n–propilamino, i–propilamino, n–butilamino, s–butilamino y t–butilamino.

[0029]

El término “alquilsulfonilamino”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que R es hidrógeno y R’ es el “alquilsulfonilo” tal como se define en la presente, en el “amino” tal como se define en la presente. El alquilsulfonilamino es preferentemente alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino o cicloalquil $C_3$–$C_8$–sulfonilamino, y más preferentemente alquil $C_1$–$C_4$–sulfonilamino o cicloalquil $C_3$–$C_6$–sulfonilamino. Ejemplos específicos de alquilsulfonilamino incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino y ciclopropilsulfonilamino.

[0030]

El término “haloalcoxi”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alcoxi”, tal como se define en la presente, se sustituyen por “halógeno”. El haloalcoxi es preferentemente haloalcoxi $C_1$–$C_6$, y más preferentemente haloalcoxi $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos del haloalcoxi incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2–difluoroetoxi, 2,2,2–trifluoroetoxi, 3–fluoropropoxi, 2,2–difluoropropoxi, 3,3–difluoropropoxi, (2R)–2–fluoropropoxi, [(2S)–1,1,1–trifluoropropan–2–il]oxi, [(2R)–1,1,1–trifluoropropan–2–il]oxi, y 3,3,3–trifluoro–2,2–dimetilpropoxi.

[0031]

El término “hidroxialcoxi”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alcoxi”, tal como se define en la presente, se sustituyen por un grupo hidroxi. El hidroxialcoxi es preferentemente hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, y más preferentemente hidroxialcoxi $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos de hidroxialcoxi incluyen 2–hidroxi–2–metilpropoxi, 3–hidroxi–3–metilbutoxi y 4–hidroxibutoxi.

[0032]

El término “alcoxialcoxi”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que el “alcoxi” está unido al “alcoxi”, tal como se define en la presente. El alcoxialcoxi es preferentemente alcoxi $C_1$–$C_6$ alcoxi $C_1$–$C_6$, y más preferentemente alcoxi $C_1$–$C_4$ alcoxi $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos de alcoxi–alcoxi incluyen 2–metoxietoxi, (2S)–2–metoxi–propoxi y (2R)–2–metoxi–propoxi.

[0033]

El término “cicloalquilcoxi” aquí empleado significa un grupo oxi al que está unido el “cicloalquilalquilo” definido en la presente. El cicloalquilcoxi es preferentemente un cicloalquil $C_3$–$C_8$ y un alcoxi $C_1$–$C_6$, y más preferentemente un cicloalquil $C_3$–$C_6$ y un alcoxi $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos de cicloalquilcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutanilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y 1–biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi.

[0034]

El término “heterociclalcoxi”, tal como se utiliza en la presente, significa un grupo oxi al que el “heterociclilo”, tal como se define en la presente, está unido a través del “alquilo”. El heterocicloalcoxi es preferentemente un heterocicloxil $C_1$–$C_6$ de 4 a 10 miembros, y más preferentemente un heterocicloxil $C_1$–$C_4$ de

4 a 7 miembros. Ejemplos específicos del heterocicloalcoxi incluyen (1,1-dioxotano-4-il)oxi, oxolan-2-ilmetoxi, oxolan-3-ilmetoxi, oxan-4-ilmetoxi, 1,4-dioxan-2-ilmetoxi, (1-metilpiperidin-4-il)metoxi, 3-morfolin-4-ilpropoxi y (oxetan-3-il)metoxi.

[0035]

El término "cicloalcoxi", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo oxi al que está unido el "cicloalquilo", tal como se define en la presente. El cicloalcoxi es preferentemente cicloalcoxi $C_3$-$C_8$, y más preferentemente cicloalcoxi $C_3$-$C_6$. Ejemplos específicos de cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

[0036]

El término "heterocicloxi", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo oxi al que está unido el "heterociclilo", tal como se define en la presente. El número de átomos que constituyen el anillo de heterociclilo es preferentemente de 4 a 10 (heterocicliloxi de 4 a 10 miembros), y más preferentemente de 4 a 7 (heterocicliloxi de 4 a 7 miembros). Ejemplos específicos del heterociclociloxi incluyen azetidiniloxi, oxiraniloxi, oxetaniloxi, azetidiniloxi, dihidrofuriloxi, tetrahidrofuriloxi([(3R)-oxolan-3-il]oxi,[(3S)-oxolan-3-il]oxi), dihidropiraniloxi, tetrahidropiraniloxi(oxan-4-iloxi), [(3S)-oxan-3-il]oxi, [(3R)-oxan-3-il]oxi), tetrahidropiridiloxi, tetrahidropirimidiloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, pirazolidiniloxi, imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, oxazolidiniloxi, isooxazolidiniloxi, tiazolidiniloxi, isotiazolidiniloxi, 1,2-tiazinanoxi, tiadiazolidiniloxi, oxazolidoniloxi, benzodioxaniloxi, benzoxazoliloxi, dioxolaniloxi, dioxaniloxi, tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazoloxi, tietaniloxi, 3,6-

diazabiciclo[3.1.1]heptaniloxi, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptaniloxi, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octaniloxi, sultamoxi, 2-oxaespiro[3.3]heptiloxi y tetrahidrotiopiraniloxi.

[0037]

El término "acilo (alcanoílo)", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que un grupo carbonilo está unido al hidrógeno o al "alquilo", tal como se define en la presente. El acilo es preferentemente acil $C_1$-$C_6$, y más preferentemente acil $C_2$-$C_4$. Ejemplos específicos de acilo incluyen formilo, acetilo, propionilo y butanoílo.

[0038]

El término "aminocarbonilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo carbonilo al que está unido el "amino" definido en la presente. Los ejemplos preferidos de aminocarbonilo incluyen $-CONH_2$, monoalquil $C_1$-$C_6$-aminocarbonilo, monocicloalquil $C_3$-$C_8$-aminocarbonilo, dialquil $C_1$-$C_6$-aminocarbonilo y aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros. Ejemplos específicos de aminocarbonilo incluyen $-CONH_2$, dimetilaminocarbonilo, 1-azetidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, 3-oxazolidinilcarbonilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinil-4-ilcarbonilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilcarbonilo y N-ciclopropilaminocarbonilo.

[0039]

El término "alquilfosforilo" aquí empleado significa "fosforilo" al que está unido el "alquilo" definido en la presente. El alquilfosforilo es preferentemente, monoalquil $C_1$-$C_6$-fosforilo, dialquil $C_1$-$C_6$-fosforilo, y más preferentemente monoalquil $C_1$-$C_4$-

fosforilo o dialquil $C_1$–$C_4$–fosforilo. Ejemplos específicos de alquilfosforilo incluyen metilfosforilo, etilfosforilo, dimetilfosforilo y dietilfosforilo.

[0040]

El término "haloalquilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquilo", tal como se define en la presente, se sustituyen por "halógeno". El haloalquilo es preferentemente haloalquil $C_1$–$C_6$, y más preferentemente haloalquil $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos del haloalquilo incluyen difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 1,1,1-trifluoro-2-propilo, 4,4-difluorobutilo y 5,5-difluoropentilo.

[0041]

El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquilo", tal como se define en la presente, se sustituyen por un grupo hidroxi. El hidroxialquilo es preferentemente hidroxi $C_1$–$C_6$ alquilo, y más preferentemente hidroxi $C_1$–$C_4$ alquilo. Ejemplos específicos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo y 5-hidroxipentilo.

[0042]

El término "aminocarbonilalquilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquilo" definido en la presente se sustituyen por el "aminocarbonilo" definido en la presente. El aminocarbonilalquilo es preferentemente aminocarbonil $C_1$–$C_6$ alquilo, monoalquil $C_1$–$C_6$-aminocarbonil $C_1$–$C_6$ alquilo, o di $C_1$–$C_6$ alquilaminocarbonil $C_1$–$C_6$ alquilo, y más preferentemente aminocarbonil $C_1$–$C_4$ alquilo,

monoalquil $C_1$–$C_4$-aminocarbonil $C_1$–$C_4$ alquilo, o dialquil $C_1$–$C_4$-aminocarbonil $C_1$–$C_4$ alquilo. Ejemplos específicos del aminocarbonilalquilo incluyen metilaminocarbonilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo, t-butilaminocarbonilmetilo, 1-azetidinilcarbonilmetilo, 1-pirrolidinilcarbonilmetilo, 1-piperidinilcarbonilmetilo, 4-morfolinilcarbonilmetilo, 2-(metilaminocarbonil)etilo, 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, 2-(1-azetidinilcarbonil)etilo, 2-(1-pirrolidinilcarbonil)etilo, 2-(4-morfolinilcarbonil)etilo, 3-(dimetilaminocarbonil)propilo y 4-(dimetilaminocarbonil)butilo.

[0043]

El término "cicloalquilalquilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquilo" definido anteriormente se sustituyen por el "cicloalquilo" definido anteriormente. El cicloalquilalquilo es preferentemente cicloalquil $C_3$–$C_8$ alquil $C_1$–$C_6$, y más preferentemente cicloalquil $C_3$–$C_6$ alquil $C_1$–$C_4$. Ejemplos específicos del cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

[0044]

El término "hidroxialquenilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquenilo", tal como se define en la presente, se sustituyen por un grupo hidroxi. El hidroxialquenilo es preferentemente hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, y más preferentemente hidroxialquenil $C_2$–$C_4$. Ejemplos específicos del hidroxialquenilo incluyen (E)-4-hidroxibuta-1-enilo.

[0045]

El término "hidroxialquinilo", tal como se utiliza en la presente, significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del

“alquinilo”, tal como se define en la presente, se sustituyen por un grupo hidroxi. El hidroxialquinilo es preferentemente hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, y más preferentemente hidroxialquinil $C_2$–$C_4$. Ejemplos específicos del hidroxialquinilo incluyen el 3–hidroxi–3–metilbut–1–quinilo.

[0046]

El término “anillo cicloalifático”, tal como se utiliza en la presente, significa un anillo de hidrocarburo no aromático. El anillo cicloalifático puede tener un enlace insaturado en el anillo. Un átomo de carbono constituyente del anillo puede formar carbonilo por oxidación. El anillo cicloalifático puede ser un monociclo (denominado en la presente anillo cicloalifático monocíclico), o puede formar el anillo condensado con un anillo cicloalifático saturado, tal como un anillo de ciclopentano y un anillo de ciclohexano, o un anillo de hidrocarburo aromático, tal como un anillo de benceno y un anillo de naftaleno. El anillo cicloalifático es preferentemente un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros. Ejemplos específicos del anillo cicloalifático incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de cicloheptano, un anillo de ciclooctano y un anillo de biciclo[2.2.1]heptano.

[0047]

Por “anillo de hidrocarburo aromático” se entiende un anillo de hidrocarburo constituido por un anillo monocíclico o condensado que presenta aromaticidad. El anillo de hidrocarburo aromático es preferentemente un anillo de hidrocarburo aromático de 6 a 10 miembros. Ejemplos específicos del anillo de hidrocarburo aromático incluyen un anillo de benceno y un anillo naftaleno.

[0048]

El término “anillo heterocíclico”, tal como se utiliza en la presente, significa un anillo heterocíclico no aromático que contiene preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 3 heteroátomos entre los átomos que constituyen el anillo. El anillo heterocíclico puede tener un enlace doble y/o triple en el anillo, y un átomo de carbono en el anillo puede formar carbonilo mediante oxidación. El anillo heterocíclico puede ser un monociclo (denominado en la presente anillo heterocíclico monocíclico), o puede formar un anillo condensado o espiroanillo con un anillo cicloalifático saturado, tal como un anillo de ciclopentano o un anillo de ciclohexano, o un anillo heterocíclico saturado, tal como un anillo de tetrahidropirano, un anillo de dioxano o un anillo de pirrolidina. El número de átomos que constituyen el anillo del anillo heterocíclico es preferentemente de 3 a 12 (anillo heterocíclico de 3 a 12 miembros), y más preferentemente de 4 a 10 (anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros). Ejemplos específicos del anillo heterocíclico incluyen un anillo de azetidina, un anillo de oxetano, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de 4-oxopirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de 4-oxopiperidina, un anillo de piperazina, un anillo de pirazolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de oxazolidina, un anillo de isoxazolidina, un anillo de tiazolidina, un anillo de isotiazolidina, un anillo de tiadiazolisina, un anillo de oxazolidona, un anillo de dioxolano, un anillo de dioxano, un anillo de tietano, un anillo de octahidroindol, un anillo 6,7-dihidropirrolo[1,2-a]imidazol, un anillo azocano, un anillo 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina, un anillo azopano, un anillo dioxepano, un anillo 5,9-dioxaespiro[3. 5]nonano, o anillos en los que uno o más enlaces

simples de cualquiera de estos anillos heterocíclicos saturados se sustituyen por un doble enlace o un triple enlace.

[0049]

Por "anillo heterocíclico aromático" se entiende un compuesto cíclico constituido por un anillo monocíclico o condensado que contiene uno o más heteroátomos y presenta aromaticidad. El compuesto cíclico constituido por un monociclo que presenta aromaticidad, tal como se utiliza en la presente, se denomina anillo heterocíclico aromático monocíclico. El anillo heterocíclico aromático es preferentemente un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros. Ejemplos específicos del anillo heterocíclico aromático incluyen un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina, un anillo pirazina, un anillo triazina, un anillo benzofurano, un anillo benzotiofeno, un anillo benzotiadiazolina, un anillo benzotiazolina, un anillo benzoxazolina, un anillo benzoxadiazolina, un anillo benzimidazol, un anillo benzotriazol, un anillo indol, un anillo isoindol, un anillo indazol, un anillo azaindol, un anillo quinoleína, un anillo isoquinolina, un anillo cinolina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinoxalina, un anillo de benzodioxol, un anillo de indolisina, un anillo de imidazopiridina, un anillo de pirazolopiridina, un anillo de imidazopiridina, un anillo de triazolopiridina, un anillo de pirrolopirazina y un anillo de furopiridina.

[0050]

El término "opcionalmente sustituido" significa que un grupo

no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes, y cuando el grupo está sustituido con una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, puede añadirse un sustituyente a cada uno de los sustituyentes. Dicho sustituyente no está limitado y puede ser uno o dos o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado libremente de forma independiente entre cualquier sustituyente, que incluye un átomo de halógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, un átomo de boro, un átomo de silicio o un átomo de fósforo. Ejemplos de sustituyentes incluyen deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquiltio $C_1$–$C_6$, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquin $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0051]

El término “uno o más”, tal como se utiliza en la presente, significa un número de 1 o 2 o mayor. Cuando el término “uno o más” se utiliza en un contexto relacionado con un sustituyente para un determinado grupo, este término significa un número comprendido entre 1 y el número máximo de sustituyentes aceptados por el grupo.

[0052]

Tal como se utiliza en la presente, el término “a” que indica un rango numérico incluye valores de ambos extremos de este. Por ejemplo, “de A a B” significa el rango numérico de A o más y B o menos.

[0053]

El término “aproximadamente”, tal como se utiliza en la presente, significa el rango de valores de + 10 % y – 10 % del valor numérico, cuando se utiliza en combinación con un valor

numérico.

[0054]

El significado del término "y/o", tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier combinación en la que "y" y "o" se combinen adecuadamente. Concretamente, por ejemplo, el término "A, B y/o C" incluye las siete variaciones siguientes; (i) A, (ii) B, (iii) C, (iv) A y B, (v) A y C, (vi) B y C, y (vii) A, B y C.

[0055]

Una forma de realización de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (1) (en lo sucesivo, también denominado el "compuesto (1)" o una de sus sales o solvatos.

[0056]

En el compuesto (1), $R_4$ se selecciona del grupo formado por aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[0057]

$R_4$ es preferentemente un aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$) o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[0058]

Cuando $R_4$ es un aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), $R_{4A}$ es preferentemente fenilo.

[0059]

Como un aspecto preferido (i) de aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$), $R_{4A}$ no está sustituido o está sustituido con uno o más Ra; cada uno de uno o más Ra se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$,

cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[0060]

Como un aspecto preferido (ii) de aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$), $R_{4A}$ no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$ y cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$-sulfonilamino.

[0061]

Como un aspecto preferido (iii) de aril $C_6$–$C_{10}$ ($R_{4A}$), $R_{4A}$ no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$ y cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, haloalquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[0062]

Cuando $R_4$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo,

pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo; más preferentemente, se selecciona del grupo que consiste en furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, azaindolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, pirrolopirazinilo y flopiridilo; más preferentemente aún, se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo; más preferentemente aún, se selecciona del grupo que consiste en pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo; con particular preferencia, 1H–indazol–6–ilo o 1H–indazol–4–ilo; y con máxima preferencia, 1H–indazol–4–ilo.

[0063]

Como un aspecto preferido (i) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[0064]

Como un aspecto preferido (ii) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$ y cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino.

[0065]

Como un aspecto preferido (iii) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$ y cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, alquil $C_1$–$C_6$ y haloalquil $C_1$–$C_6$.

[0066]

Como un aspecto preferido (iv) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ es 1H–indazol–4–ilo o 1H–indazol–4–ilo sustituido con uno o más halógenos.

[0067]

Como un aspecto preferido (v) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ es 1H–indazol–4–ilo sustituido con uno o más halógenos.

[0068]

Como un aspecto preferido (vi) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ es 1H–indazol–4–ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno.

[0069]

Como un aspecto preferido (vii) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ es 1H–indazol–4–ilo, en donde al menos una de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 está sustituida con un halógeno y el halógeno es flúor o cloro.

[0070]

Como un aspecto preferido (viii) de heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$), $R_{4HA}$ es 1H-indazol-4-ilo, en donde al menos una o dos de la posición 5, la posición 6 y la posición 7 están sustituidas con un halógeno y el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, una combinación de flúor y flúor y una combinación de flúor y cloro.

[0071]

En el compuesto (1), $R_5$ y $R_6$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo D opcionalmente sustituido; el Anillo D se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$); y dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido.

[0072]

El Anillo D es preferentemente un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$).

[0073]

Cuando el Anillo D es el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$), $D_{HA}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina, un anillo pirazina y un anillo triazina, más preferentemente, se selecciona del grupo que consiste

en un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina, y más preferentemente un anillo piridina.

[0074]

Como un aspecto preferido (i) del Anillo D, el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$; cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[0075]

Como un aspecto preferido (ii) del Anillo D, el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$, cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$–tio, acil $C_1$–$C_6$–amino, monoalquil $C_1$–$C_6$–amino, alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino, cicloalquil $C_3$–$C_8$–sulfonilamino, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$–$C_6$, monocicloalquil $C_3$–$C_8$–aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$–$C_6$–fosforilo, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, dialquil $C_1$–$C_6$–aminocarbonil alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$,

heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y

el alquil $C_1$–$C_6$–tio, alcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi $C_1$–$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0076]

Como el aspecto preferido (iii) del Anillo D, el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$ y cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0077]

Como el aspecto preferido (iv) del Anillo D, el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$ y cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0078]

Como el aspecto preferido (v) del Anillo D, el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$, cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en metoxi, etoxi, propoxi, propan–2–iloxi, 3–metilbutoxi, [(2S)–butan–2–il]oxi, [(2R)–butan–2–il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan–2–ilo, 2–metilpropilo, butan–2–ilo, 3–metilbutilo, pentan–

3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo.

[0079]

Como un aspecto del compuesto (1), dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo E opcionalmente sustituido. En este caso, el Anillo E se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$), y más preferentemente un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

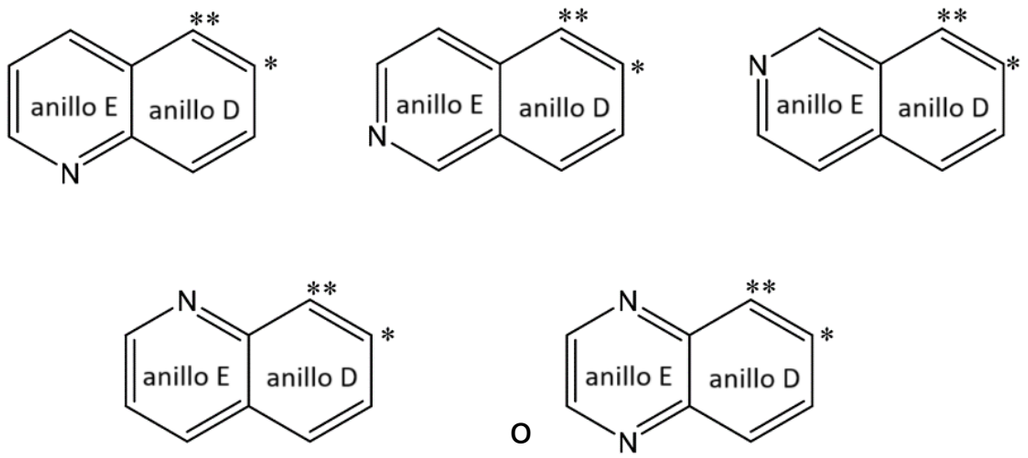
[0080]

Cuando el Anillo E es el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$) en el compuesto (1), $E_{HA}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un anillo furano, un anillo tiofeno, un anillo pirrol, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo oxazol, un anillo isoxazol, un anillo oxadiazol, un anillo tiadiazol, un anillo triazol, un anillo tetrazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina, un anillo pirazina y un anillo triazina, más preferentemente, se selecciona del grupo que consiste en un anillo tiofeno, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina, más preferentemente aún, se selecciona del grupo que consiste en un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina, con particular preferencia, un anillo piridina o un anillo pirazina, y con máxima preferencia, un anillo piridina.

[0081]

Como un aspecto de presente invención, en el compuesto (1), el Anillo D y el Anillo E forman un biciclo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 11]

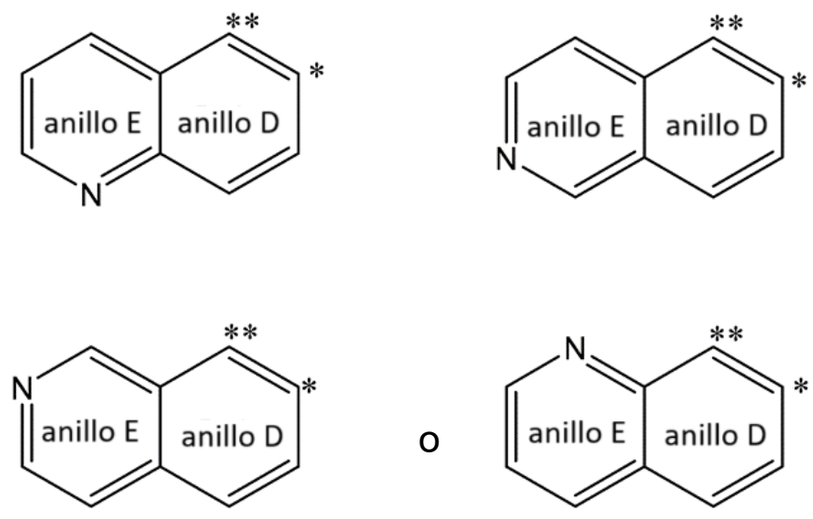



en donde * representa un carbono al que se une $R_5$ en la fórmula (1) y ** representa un carbono al que se une $R_6$ en la fórmula (1); el Anillo D se menciona como “anillo D” y el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[0082]

Como un aspecto preferido de la presente invención, en el compuesto (1), el Anillo D y el Anillo E forman un biciclo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 12]



en donde * representa un carbono al que se une $R_5$ en la fórmula (1) y ** representa un carbono al que se une $R_6$ en la fórmula (1); el Anillo D se menciona como “anillo D” y el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[0083]

Como un aspecto preferido (i) del Anillo E en el compuesto (1), el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[0084]

Como un aspecto preferido (ii) del Anillo E en el compuesto (1), el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$ y cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$ y borilo.

[0085]

Como un aspecto preferido (iii) del Anillo E en el compuesto (1), el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$ y cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi, dihidroxiborilo, metilo y t-butilo.

[0086]

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (2) (de ahora en más, también mencionado como el "compuesto (2)") o una de sus sales o solvatos.

[0087]

$R_4$ en el compuesto (2) tiene el mismo significado que $R_4$ en el compuesto (1) antes descrito.

[0088]

En el compuesto (2), $X_5$ es $CR_{x5}$ o N. $X_5$ es preferentemente $CR_{x5}$ y más preferentemente, $C_H$.

[0089]

En el compuesto (2), $X_6$ es $CR_{x6}$ o N. $X_6$ es preferentemente $CR_{x6}$.

[0090]

En el compuesto (2), $X_{10a}$ es $CR_{x10a}$ o N. $X_{10a}$ es preferentemente $CR_{x10a}$.

[0091]

En el compuesto (2), cada uno de $R_{x5}$, $R_{x6}$, $R_{6a}$ y $R_{x10a}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos; y $R_{x5}$ y $R_{x6}$, $R_{x6}$ y $R_{6a}$ o $R_{6a}$ y $R_{x10a}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido.

[0092]

Como un aspecto preferido (i) de $R_{x6}$, $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$-tio, acil $C_1$–$C_6$-amino, monoalquil $C_1$–$C_6$-amino, alquil $C_1$–$C_6$-sulfonilamino, cicloalquil $C_3$–$C_8$-sulfonilamino, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$–$C_6$, monocicloalquil $C_3$–$C_8$-aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$–$C_6$-fosforilo, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, dialquil $C_1$–$C_6$-aminocarbonil alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; el alquil $C_1$–$C_6$-tio, alcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están también opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alcoxi $C_1$–$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0093]

Como un aspecto preferido (ii) de $R_{x6}$, $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$ alcoxi $C_1$–$C_6$ cicloalquil $C_3$–$C_8$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$-alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0094]

Como un aspecto preferido (iii) de $R_{x6}$, $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0095]

Como un aspecto preferido (iv) de $R_{x6}$, $R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, propan-2-iloxi, 3-metilbutoxi, [(2S)-butan-2-il]oxi, [(2R)-butan-2-il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, butan-2-ilo, 3-metilbutilo, pentan-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo.

[0096]

Como un aspecto preferido (i) de $R_{x10a}$, $R_{x10a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[0097]

Como un aspecto preferido (ii) de $R_{x10a}$, $R_{x10a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, ciano, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, vinilo, etinilo y ciclopropilo.

[0098]

Como un aspecto preferido (i) de $R_{6a}$, $R_{6a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$.

[0099]

Como un aspecto preferido (ii) de $R_{6a}$, $R_{6a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, difluorometoxi, metilo y etilo.

[0100]

Como un aspecto del compuesto (2), $R_{6a}$ y $R_{x10a}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo E opcionalmente

sustituido. En este caso, el Anillo E se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$), y más preferentemente un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$).

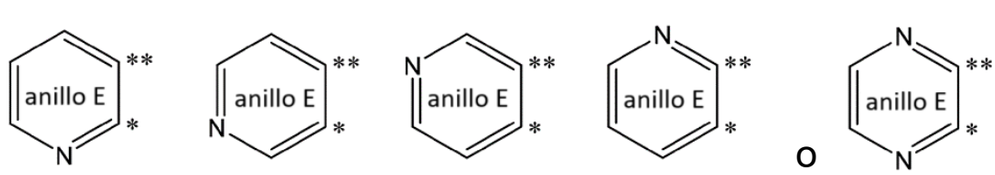
[0101]

Cuando el Anillo E es el anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($E_{HA}$), $E_{HA}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un anillo tiofeno, un anillo imidazol, un anillo pirazol, un anillo tiazol, un anillo isotiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina, más preferentemente, se selecciona del grupo que consiste en un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo piridazina y un anillo pirazina, más preferentemente un anillo piridina o un anillo pirazina y, con máxima preferencia, un anillo piridina.

[0102]

Como un aspecto preferido de la presente invención, en el compuesto (2), el Anillo E está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 13]

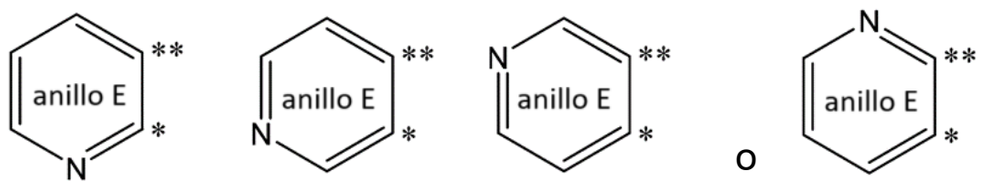



en donde * representa un carbono al que se une $R_{6a}$ en la fórmula (2) y ** representa un carbono al que se une $R_{x10a}$ en la fórmula (2); el Anillo E se menciona como “anillo E” en la fórmula.

[0103]

Como un aspecto preferido de la presente invención, en el compuesto (2), el Anillo E está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 14]




en donde * representa un carbono al que se une $R_{6a}$ en la fórmula (2) y ** representa un carbono al que se une $R_{x10a}$ en la fórmula (2); el Anillo E se menciona como "anillo E" en la fórmula.

[0104]

Como un aspecto preferido (i) del anillo E en el compuesto (2), el anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, oxo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[0105]

Como un aspecto preferido (ii) del Anillo E en el compuesto (2), el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$ y cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$,

borilo y alquil $C_1$–$C_6$.

[0106]

Como un aspecto preferido (iii) del Anillo E en el compuesto (2), el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$ y cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, cloro, metoxi, dihidroxiborilo, metilo y t-butilo.

[0107]

Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula general (3) (de ahora en más, también mencionado como el "compuesto (3)") o una de sus sales o solvatos.

[0108]

$R_4$ en el compuesto (3) tiene el mismo significado que $R_4$ en el compuesto (1) antes descrito y $X_5$ y $X_6$ en el compuesto (3) tienen el mismo significado que $X_5$ y $X_6$ en el compuesto (2) antes descrito.

[0109]

En el compuesto (3), $X_7$ es $CR_{x7}$ o N.

[0110]

En el compuesto (3), $X_8$ es $CR_{x8}$ o N.

[0111]

En el compuesto (3), $X_9$ es $CR_{x9}$ o N.

[0112]

En el compuesto (3), $X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N.

[0113]

En el compuesto (3), la combinación de $X_7$, $X_8$, $X_9$ y $X_{10}$ es preferentemente una combinación en donde $X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es N y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$

es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N, una combinación en donde $X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N, una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N; o una combinación en donde $X_7$ es N, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$.

[0114]

En el compuesto (3), la combinación de $X_7$, $X_8$, $X_9$ y $X_{10}$ es más preferentemente una combinación en donde $X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es N y $X_{10}$ es $CR_{x10}$ o una combinación en donde $X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N.

[0115]

En el compuesto (3), cada uno de $R_{x7}$, $R_{x8}$, $R_{x9}$ y $R_{x10}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros y el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[0116]

$R_{x7}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$.

[0117]

$R_{x8}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$.

[0118]

$R_{x9}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$ y borilo.

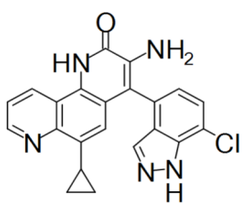
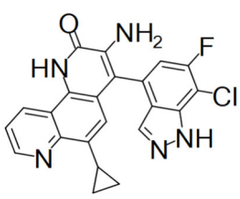
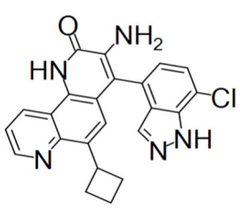
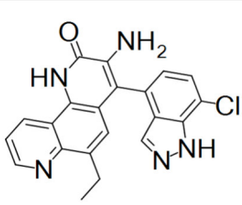
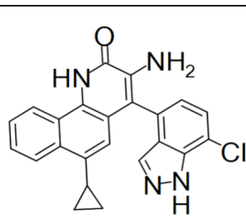
[0119]

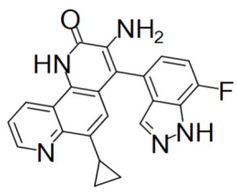
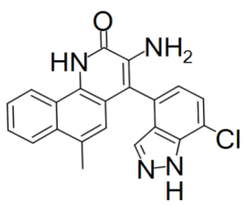
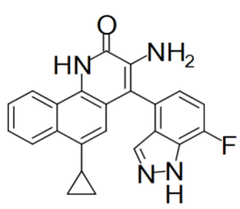
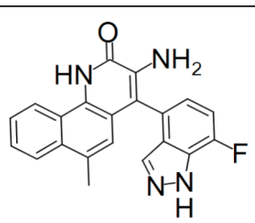
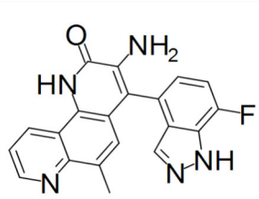
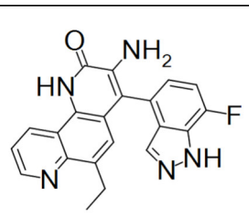
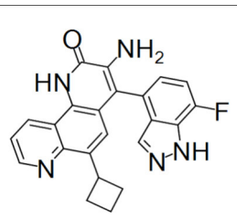
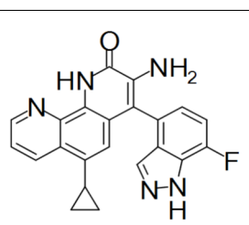
$R_{x10}$ se selecciona preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$.

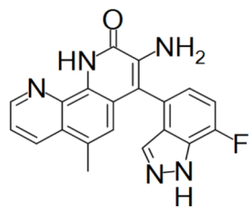
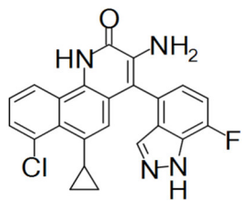
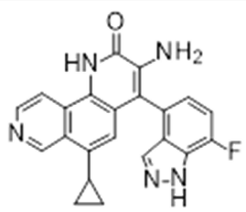
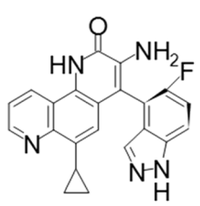
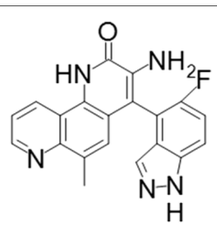
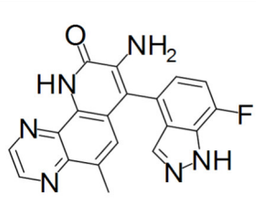
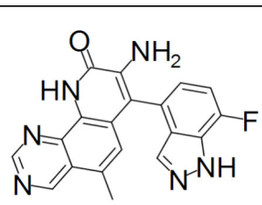
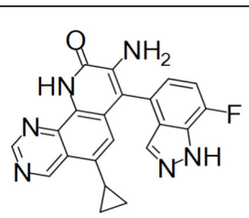
[0120]

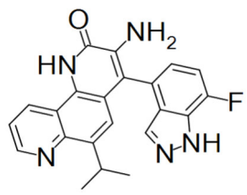
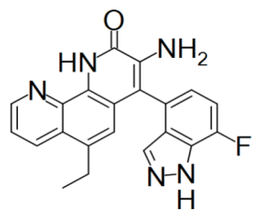
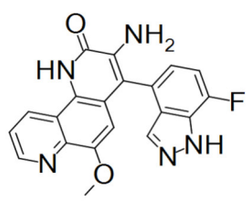
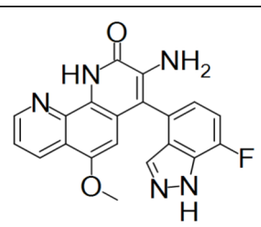
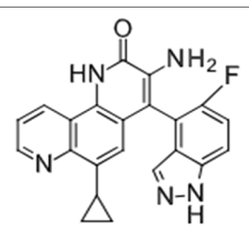
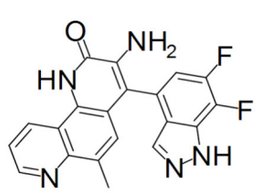
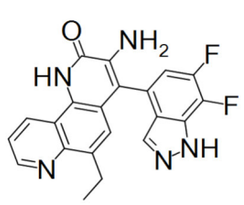
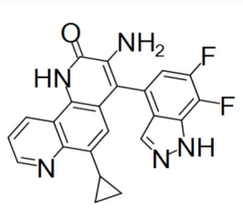
Otra forma de realización de la invención es un compuesto o su sal o solvato como se describe en la siguiente tabla 1-1.

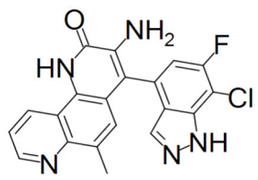
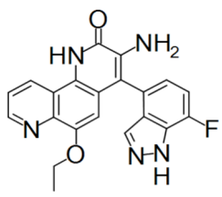
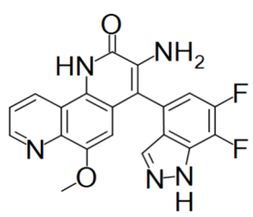
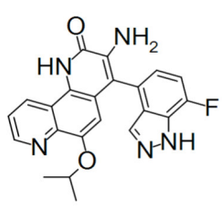
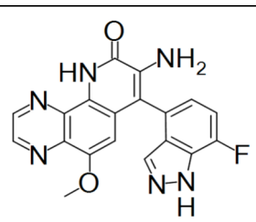
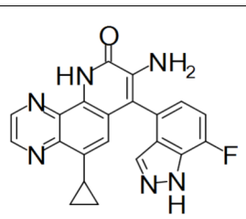
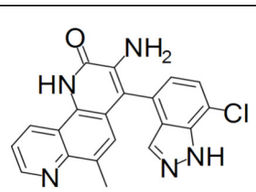
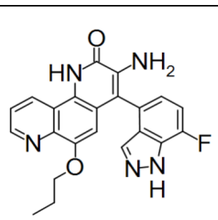
[Tabla 1-1]

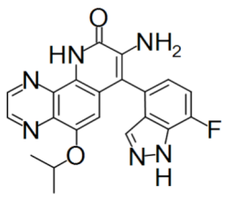
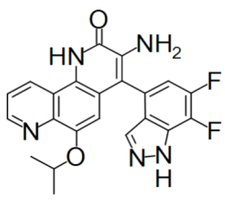
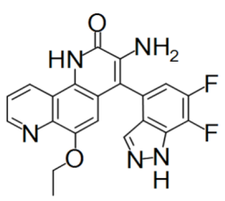
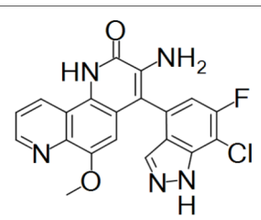
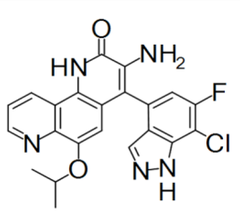
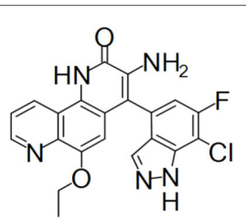
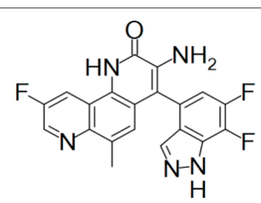
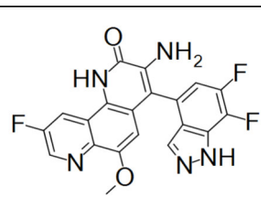
| Estructura del compuesto | Nombre del compuesto |
|---|---|
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona |

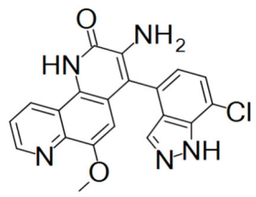
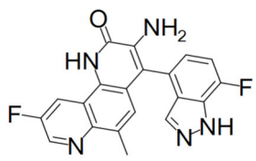
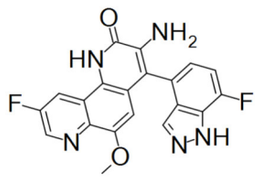
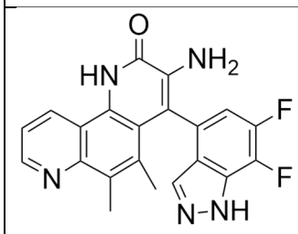
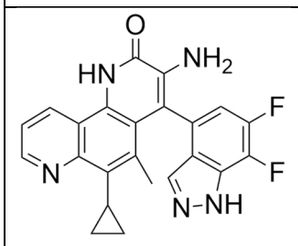
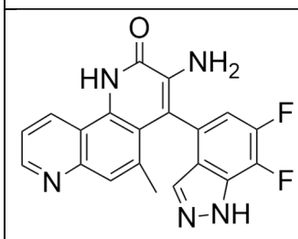
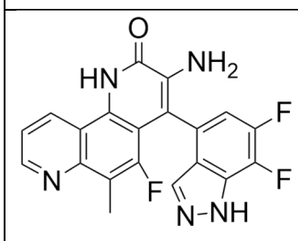
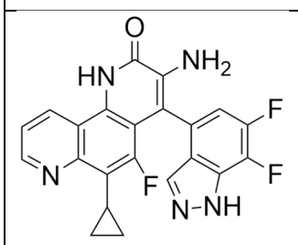
| | |
|---|---|
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclobutil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona |

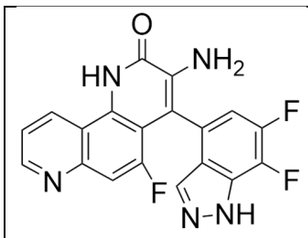
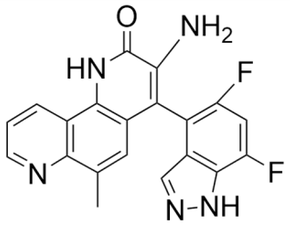
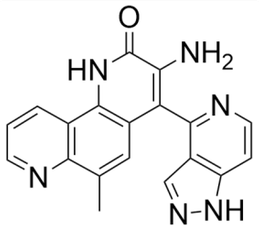
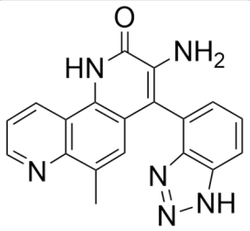
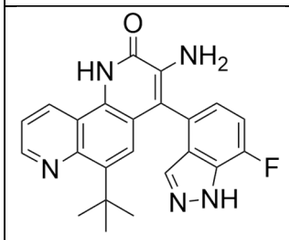
| | |
|---|---|
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,10-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-7-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona |
|  | (S)-3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona |
|  | 8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona |
|  | 8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona |

| | |
|---|---|
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,10-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |

| | |
|---|---|
|  | 3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metoxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona |
|  | 8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |

| | |
|---|---|
|  | 8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |

| | |
|---|---|
|  | 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5,6-dimetil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |

| | |
|---|---|
|  | 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(5,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-4-(1H-benzotriazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |
|  | 3-amino-6-(ter-butil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona |

[0121]

El término “compuesto o una de sus sales o solvatos”, tal como se utiliza en la presente, incluye el compuesto, una sal del compuesto, un solvato del compuesto y un solvato de una sal del compuesto.

El compuesto descrito en la presente puede ser una sal de este, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable de este. El compuesto descrito en la presente o una sal de este puede ser un solvato de este, preferentemente un solvato farmacéuticamente aceptable de este. Ejemplos de la sal del compuesto incluyen clorhidrato; bromhidrato; yodhidrato; fosfato; fosfonato; sulfato; sulfonato como metansulfonato y p-toluensulfonato; carboxilato,

tal como acetato, citrato, malato, tartrato, succinato y salicilato; sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; y sales de amonio tales como sal de amonio, sal de alquilamonio, sal de dialquilamonio, sal de trialquilamonio y sal de tetraalquilamonio. Estas sales se producen, por ejemplo, al poner en contacto el compuesto con un ácido o una base. El solvato, tal como se utiliza en la presente, es aquel en el que un compuesto y un solvente forman juntos un agregado molecular, y no está particularmente limitado siempre que sea un solvato formado por un solvente aceptable para la ingestión junto con la administración de un medicamento. Los ejemplos de solvato incluyen hidratos, solvatos de alcohol (tales como solvatos de etanol, solvatos de metanol, solvatos de 1-propanol y solvatos de 2-propanol), y no solo solvatos formados con un único solvente tal como dimetilsulfóxido, sino también solvatos formados con una pluralidad de solventes por una molécula de compuesto, o solvatos formados con una pluralidad de tipos de solventes por una molécula de compuesto. Cuando el solvente es el agua, los solvatos se denominan hidratos. El solvato del compuesto de la presente invención es preferentemente un hidrato. Ejemplos específicos de dicho hidrato incluyen un monohidrato a decahidrato, preferentemente un monohidrato a pentahidrato, más preferentemente un monohidrato a trihidrato.

[0122]

Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se obtiene como forma libre, el compuesto puede transformarse convencionalmente en un estado de una sal, un hidrato de este o un solvato de este que puede formarse por el compuesto. Ejemplos de estos incluyen hidratos y etanolatos del compuesto representado

por la fórmula (1) o una sal de este. Ejemplos específicos de estos incluyen, entre otros, hemihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, tetrahidratos, pentahidratos, hexahidratos, heptahidratos, octahidratos, nonahidratos, decahidratos o monoetanolatos del compuesto representado por la fórmula (1); hemihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, tetrahidratos, pentahidratos, hexahidratos, heptahidratos, octahidratos, nonahidratos, decahidratos o monoetanolatos de sales de sodio del compuesto representado por la fórmula (1); o hidratos o etanolatos de clorhidratos del compuesto representado por la fórmula (1). El hidrato o solvato puede producirse en forma cristalina o no cristalina. En el caso de la forma cristalina, el hidrato o solvato puede tener polimorfos cristalinos. En cuanto al método para producir el hidrato o solvato, el hidrato o solvato puede obtenerse por un método convencional, por ejemplo, al añadir un solvente tal como etanol y/o agua al compuesto representado por la fórmula (1), seguido de agitación, enfriamiento, concentración y/o secado.

[0123]

Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se obtiene como una sal, un hidrato o un solvato del compuesto, éste puede transformarse convencionalmente en una forma libre de este.

[0124]

El compuesto descrito en la presente puede contener un átomo isotópico en una relación no natural en uno o más átomos que constituyen los compuestos. El compuesto en el que cualquier átomo del compuesto se sustituye por otro átomo isotópico que tiene el mismo número atómico (número de protones) y un número másico diferente (suma de los números de protones y neutrones), con lo que la relación de abundancia del isótopo es diferente de la relación de abundancia en la naturaleza, es decir, un compuesto

etiquetado con un átomo isotópico, también se incluye en la presente invención. Ejemplos del elemento isotópico contenido en los compuestos en la presente incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, e incluyen $^{2}H$, $^{3}H$; $^{13}C$, $^{14}C$; $^{15}N$; $^{17}O$, $^{18}O$; $^{32}P$; $^{35}S$; $^{18}F$; $^{36}Cl$; y similares, respectivamente. El compuesto marcado con un átomo isotópico es útil como agente terapéutico o profiláctico, reactivo de investigación (por ejemplo, reactivo de ensayo) y agente de diagnóstico (por ejemplo, agente de diagnóstico por imagen *in vivo*). Para los compuestos utilizados en la presente, todos los compuestos que contengan cualquier relación de elemento isotópico radiactivo o no radiactivo están incluidos en el ámbito de la presente invención. El compuesto marcado con un átomo isotópico puede producirse de manera similar a los métodos para producir compuestos no marcados utilizando un reactivo o un solvente que contenga el átomo isotópico correspondiente.

[0125]

El compuesto descrito en la presente, una de sus sales o solvatos incluye todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros (que incluye isómeros cis y transgeométricos)), racematos de los isómeros y otras mezclas. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede tener uno o más puntos asimétricos, y la presente invención incluye mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros y enantiómeros de tales compuestos. También, por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden tener asimetría axial, y la presente invención incluye cada estereoisómero de tales compuestos y mezclas de estos.

[0126]

<Método general de producción>

Ejemplos de los métodos de producción de los compuestos representados por la fórmula (1) a la fórmula (3) o sus sales o solvatos se describirán mediante los siguientes grupos de esquemas. El compuesto de la presente invención puede sintetizarse mediante diversos métodos. Los siguientes métodos de producción son solo ilustrativos, y la presente invención no se limita a las reacciones y condiciones químicas indicadas. En el siguiente esquema del método de producción, algunos sustituyentes se eliminan para mayor claridad, pero esto no pretende limitar la divulgación del esquema. El compuesto típico de la presente invención puede sintetizarse utilizando un intermediario apropiado, un compuesto conocido y un reactivo. A menos que se especifique lo contrario, los grupos variables representados por $R_1$, $R_2$ y similares y las variables representadas por n y similares en las fórmulas del siguiente método de síntesis general tienen el mismo significado que los grupos variables representados por $R_1$, $R_2$ y similares y las variables representadas por n y similares en el compuesto representado por la fórmula general tal como se define en la presente. Cuando un material de partida o un producto previsto en una etapa se transforma químicamente de forma indeseable en las condiciones de reacción de la etapa, el producto previsto de la etapa puede obtenerse, por ejemplo, protegiendo y desprotegiendo un grupo funcional. Aquí, para la selección de un grupo protector y la selección de los métodos de protección y desprotección, por ejemplo, se puede hacer referencia a T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (5ª edición, John Wiley & Sons 2014) (Literatura no relacionada con patentes 6). Algunas de las protecciones y desprotecciones de grupos funcionales se describen también en el siguiente esquema.

Los compuestos obtenidos en cada etapa pueden aislarse

mediante una técnica general y, si es necesario, purificarse por cristalización o cromatografía.

[0127]

Los ejemplos y significados de las abreviaturas como se usan en la presente se enumeran a continuación.

Boc: ter-butoxicarbonilo

DCM: diclorometano

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

EtOH: etanol

MeOH: metanol

NMP: N-metil-2-pirrolidona

TFA: ácido trifluoroacetilacético

THF: tetrahidrofurano

TBME: ter-butil metil éter

TFE: 2,2,2-trifluoroetanol

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

XPhos Pd G3: (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2-(2'-amino-1,1'-bifenil))paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1445085-55-1)

XPhos Pd G4: (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2-(2'-(N-metil)amino-1,1'-bifenil))paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1599466-81-5)

DPPF Pd G4: (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)(2-(2'-(N-metil)amino-1,1'-bifenil))paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1621274-17-6)

CPhos Pd G3: (2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-

dimetilamino)bifenil)(2-(2'-amino-1,1-bifenil))paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1447963-73-6)

CPhos Pd G2: cloro[(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (número CAS: 2230788-62-0)

tBuBrettPhos Pd G3: [(2-di-ter-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1536473-72-9)

BINAP Pd G4: [(±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalen](2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1599466-90-6)

Xantphos Pd G3: [9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanten](2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1445085-97-1)

Xantphos Pd G4: [9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanten](2'-metilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1621274-19-8)

tBuXPhos Pd G3: [(2-di-ter-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (número CAS: 1447963-75-8)

DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida

EDC: N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

COMU: hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio

LiHMDS: hexametildisilazida de litio

NaHMDS: hexametildisilazida de sodio

KHMDS: hexametildisilazida de potasio

LDA: diisopropilamida de litio

DIAD: diisopropil azodicarboxilato

CMMP: (cianometilen)trimetilfosforano

CMBP: (cianometilen)tributilfosforano

DCE: 1,2-dicloroetano

FA: ácido fórmico

[0128]

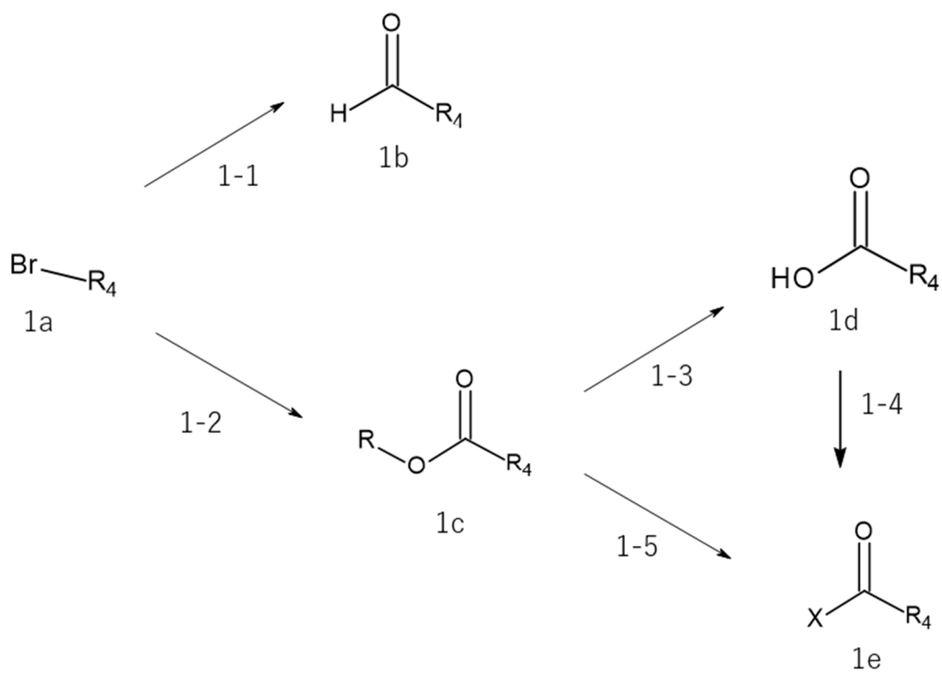
El compuesto de la presente invención se puede sintetizar, por ejemplo, por medio del método de producción descrito más abajo.

[0129]

(Método de producción general 1-1)

El método de producción general 1-1 es un método de producción preferido de un compuesto en donde $R_4$ es aril $C_6$-$C_{10}$ opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, entre los compuestos representados por las fórmulas generales (1) a (3).

[Fórmula 15]




[0130]

Etapa 1-1

La presente etapa es la etapa de formilación del bromuro aromático 1a. El compuesto 1b puede producirse haciendo reaccionar el bromuro aromático 1a con una especie metálica, seguido de una

reacción con un reactivo formilante. Los ejemplos de especies metálicas incluyen metales tales como magnesio y litio, y reactivos metálicos orgánicos. Ejemplos de reactivos metálicos orgánicos incluyen bromuro de isopropilmagnesio, un complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio, n-butil-litio y sec-butil-tio. Es preferible el complejo cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio. El reactivo formilante se selecciona de N-formamida y un éster de ácido ortofórmico. La N-formamida es preferentemente DMF, y el éster de ácido ortofórmico es preferentemente ortoformiato de trimetilo. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos tales como n-hexano, ciclohexano, éteres (dialquil éteres tales como éter dietílico, y éteres cíclicos tales como 1,2-dimetoxietano, THF, y 2-metiltetrahidrofurano se ejemplifican), y tolueno, así como solventes mixtos de estos. Son preferibles el THF, el 1,2-dimetoxietano, el tolueno y sus solventes mezclados.

[0131]

Etapa 1-2

La presente etapa consiste en producir un éster aromático a partir del bromuro aromático 1a. El éster aromático 1c (en donde R representa alquil $C_1$-$C_6$, 2,4,6-triclorofenilo o 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) puede producirse haciendo reaccionar el bromuro aromático 1a con un reactivo carbonilante en presencia de un catalizador de Pd y una base. La presente etapa puede llevarse a cabo, por ejemplo, con referencia al método descrito en Tetrahedron Lett., 2019 vol. 60, 151147 (Literatura no relacionada con patentes 7) y similares. Ejemplos del reactivo carbonilante incluyen ésteres de ácido fórmico, ésteres de ácido oxálico y sales de estos. Es preferible el formiato de 2,4,6-triclorofenilo. Ejemplos de la base incluyen la amina terciaria. Son preferibles

la trietilamina y la DIPEA. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos tales como tolueno, acetonitrilo, THF y DMF, y solventes mezclados de estos. Es preferible el tolueno. El catalizador de Pd es preferentemente una combinación de acetato de paladio y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, Xantphos Pd G4 y Xantphos Pd G3. La presente etapa puede llevarse a cabo entre -20 °C y una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente entre 60 °C y una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

[0132]

Etapa 1-3

La presente etapa es una etapa de hidrólisis del éster aromático 1c. El ácido carboxílico aromático 1d puede producirse haciendo reaccionar el éster aromático 1c con un hidróxido. El hidróxido puede ser, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidrato de potasio e hidróxido de bario. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes polares tales como agua, éteres, alcoholes y DMSO, y solventes mezclados de estos. Son preferibles un solvente mixto de THF y agua y un solvente mixto de metanol y agua.

[0133]

Etapa 1-4

La presente etapa es una etapa de amidación del ácido carboxílico aromático 1d. La amida aromática 1e (en donde X representa metil(metoxi)amino o morfolinilo) puede producirse haciendo reaccionar el ácido carboxílico aromático 1d con una amina o sal de amina en presencia de un agente condensador. El agente condensante puede ser, por ejemplo, seleccionado del grupo que

consiste en DCC, EDC, clorhidrato de EDC, HATU, COMU y anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico), y es preferentemente HATU. Puede utilizarse una base como aditivo en la presente etapa. Los ejemplos de la base incluyen DIPEA, trietilamina, y diazabicicloundeceno, y DIPEA es preferible. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen DMF, DMA, NMP, DCM, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, acetonitrilo y solventes mezclados de estos. Ejemplos de amina o sal de amina incluyen clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y morfolina, es preferible el clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina.

[0134]

Etapa 1-5

La presente etapa es un método alternativo para sintetizar la amida aromática 1e, y es un paso para llevar a cabo la reacción de intercambio éster-amida del éster aromático 1c. La presente etapa puede llevarse a cabo cuando R en el éster aromático 1c es 2,4,6-triclorofenilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo y similares. La amida aromática 1e (en donde X representa metil(metoxi)amino o morfolinilo) puede producirse haciendo reaccionar el éster aromático 1c con amina. La amina es preferentemente morfolina. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen tolueno, DMF, DMA, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo y solventes mezclados de estos, y es preferible el tolueno. La presente etapa puede llevarse a cabo a -20 °C hasta una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente a 60 °C o más hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

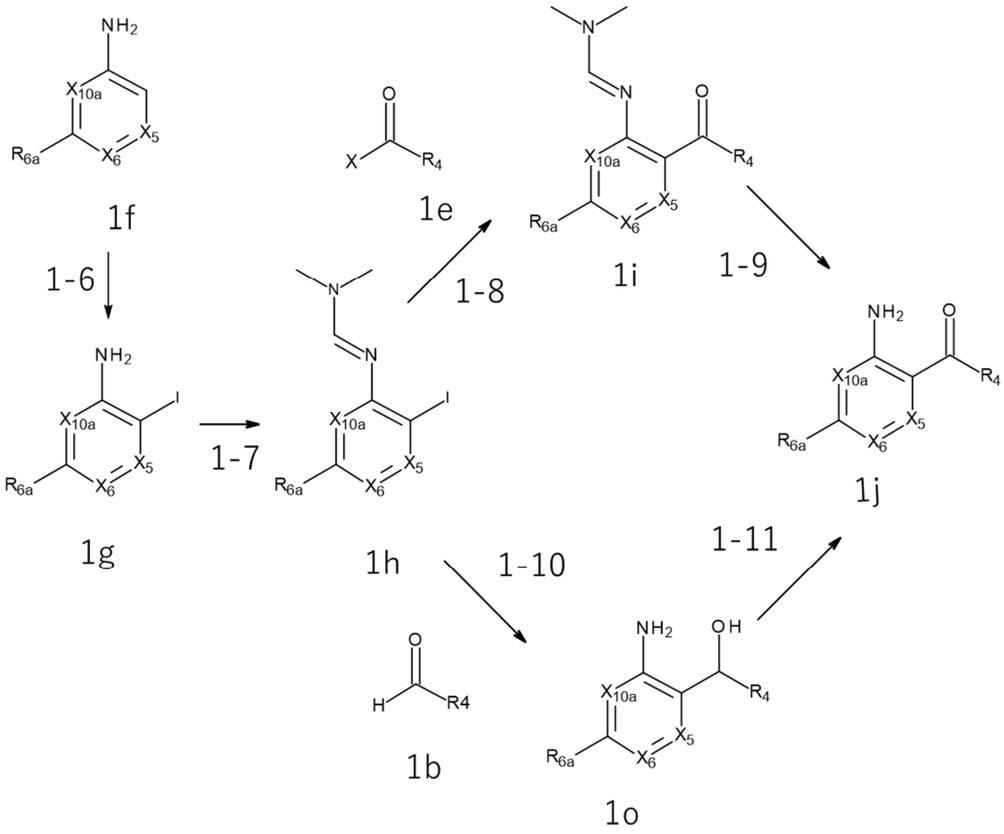
[0135]

(Método general de producción 1-2)

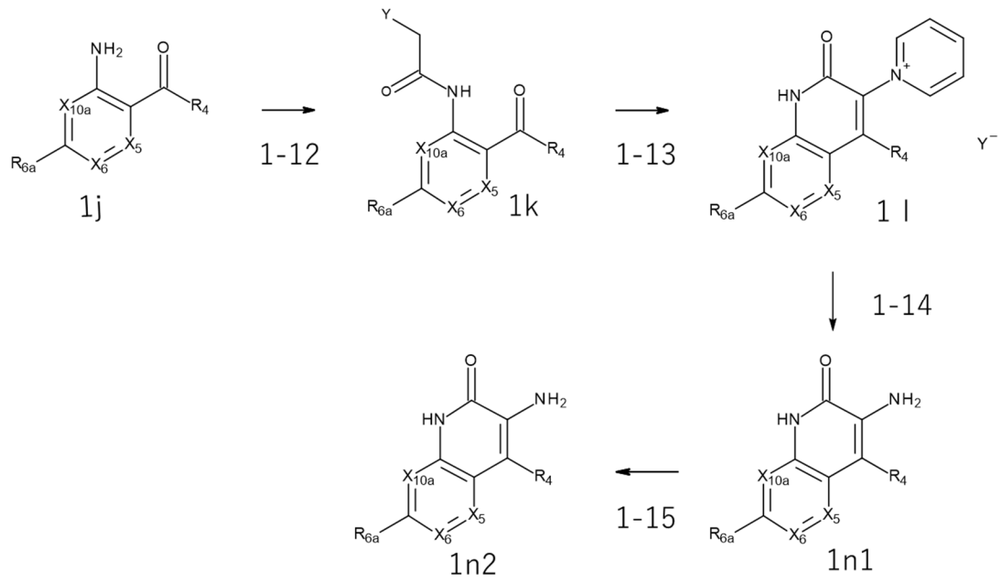
El método general de producción 1-2 es un método preferido de

producción de un compuesto en el que $R_4$ es un aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, entre los compuestos representados por las fórmulas generales (1) a (3).

[Fórmula 16]




[Fórmula 17]




[0136]

Etapa 1–6

La presente etapa consiste en yodar la amina aromática 1f. La amina aromática 1g puede producirse haciendo reaccionar la amina aromática 1f con un reactivo yodante. Ejemplos del reactivo de yodación incluyen yodo, N-yodosuccinimida, 1,3-diyodo-5,5-dimetilhidantoína, N-yodosacarina y cloruro de yodo, y es preferible la N-yodosuccinimida. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen DCM, acetonitrilo, acetato de etilo, DMSO y ácido acético, y DCM y DMSO son preferibles. Como aditivo en la presente etapa, puede utilizarse adecuadamente un ácido ejemplificado por TFA, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico y similares.

[0137]

Etapa 1-7

La presente etapa es una etapa de transformación del grupo amino en la amina aromática 1g mediante el uso de un reactivo N,N-dimetilformamidinante. El compuesto yodado aromático 1h puede producirse transformando el grupo amino en la amina aromática 1g en un grupo N,N-dimetilformamidino. Ejemplos del reactivo de N,N-dimetilformamidación incluyen N,N-dimetilformamida dimetil acetal, N,N-dimetilformamida di-ter-butil acetal, y una combinación de DMF y oxicloruro de fósforo(V). Es preferible N,N-dimetilformamida dimetil acetal. Ejemplos de solventes utilizados en la presente etapa incluyen alcoholes, DMSO, THF, DMF, DMA, NMP, tolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, acetonitrilo y mezclas de solventes. Son preferibles el etanol y el DMSO. La presente etapa puede llevarse a cabo a -20 °C hasta una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente a 40 °C hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

[0138]

Etapa 1-8

La presente etapa consiste en sintetizar la cetona 1i haciendo reaccionar el compuesto yodado aromático 1h con una especie metálica, y haciendo reaccionar a continuación la amida aromática 1e (en donde X representa metil(metoxi)amino o morfolinilo). Los ejemplos de especies metálicas incluyen metales tales como magnesio y litio, y reactivos metálicos orgánicos. Los ejemplos de reactivos metálicos orgánicos incluyen bromuro de isopropilmagnesio, un complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio, n-butil-litio y sec-butil-litio. Es preferible el complejo cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos tales como n-hexano, ciclohexano, éteres y tolueno, y solventes mezclados de estos. Son preferibles THF, 1,2-dimetoxietano, tolueno y sus solventes mezclados. El aditivo, tal como triamida hexametilfosfórica, N,N'-dimetilpropileno urea o un éter de corona, puede añadirse opcionalmente. El aditivo es preferentemente N,N'-dimetilpropilenurea.

[0139]

Etapa 1-9

La presente etapa consiste en transformar la dimetilformamidina 1i en la anilina 1j mediante una reacción de hidrólisis. La anilina 1j puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de dimetilformamidina 1i con un hidróxido. Ejemplos del hidróxido incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidrato de potasio e hidróxido de bario. Es preferible el hidróxido de sodio. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes polares tales como THF, alcoholes y DMSO. Es preferible el DMSO.

[0140]

Etapa 1-10

La presente etapa consiste en producir un alcohol haciendo reaccionar el compuesto yodado aromático 1h con una especie metálica, seguido de la reacción con el aldehído aromático 1b. Los ejemplos de especies metálicas incluyen metales tales como magnesio y litio, y reactivos metálicos orgánicos. Ejemplos de reactivos metálicos orgánicos incluyen el bromuro de isopropilmagnesio, un complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio, n-butil-litio y sec-butil-litio. Es preferible el complejo cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos tales como n-hexano, ciclohexano, éteres y tolueno, y solventes mezclados de estos. Son preferibles THF, 1,2-dimetoxietano, tolueno y sus solventes mezclados. Como aditivo, puede añadirse triamida hexametilfosfórica, N,N'-dimetilpropileno urea, un éter de corona, o similares. El aditivo es preferentemente N,N'-dimetilpropileno urea. Al añadir secuencialmente un ácido y una base a la mezcla de reacción, el grupo N,N-dimetilformamidino puede transformarse en un grupo amino. El ácido es preferentemente ácido fórmico. La base es preferentemente etilendiamina.

[0141]

Etapa 1-11

La presente etapa consiste en transformar el alcohol bencílico 1o en una cetona mediante una reacción de oxidación. La amina aromática 1j puede producirse haciendo reaccionar el alcohol bencílico 1o con un agente oxidante. Ejemplos del agente oxidante incluyen dióxido de manganeso, periodinano de Dess-Martin, óxido de cromo (IV) y dicromato de piridinio. Es preferible el dióxido de manganeso. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos como DCM, cloroformo, acetonitrilo y

acetato de etilo, y solventes mezclados de estos. Es preferible el DCM.

[0142]

Etapa 1-12

La presente etapa consiste en haloacetilar la amina aromática 1j. La presente etapa puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente método-1 o método-2.

Método-1: La haloacetamida 1k (en donde Y representa un halógeno) puede producirse haciendo reaccionar la amina aromática 1j con un agente haloacetilante. Como el agente haloacetilante, por ejemplo, pueden usarse cloruro de cloroacetilo, cloruro de bromoacetilo, o similares. En la presente etapa, puede utilizarse adecuadamente una base. Como la base, por ejemplo, se puede usar una base orgánica tal como DIPEA, trieetilamina o piridina. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen DCM, acetonitrilo, THF, DMF, DMA y NMP. DCM y DMA son preferibles.

Método-2: La haloacetamida 1k (en donde Y representa un halógeno) puede producirse haciendo reaccionar la amina aromática 1j con un ácido haloacético en presencia de un agente condensador. Como ácido haloacético, pueden utilizarse ácido cloroacético y ácido bromoacético. Ejemplos del agente condensador incluyen DCC, EDC, clorhidrato de EDC, HATU, COMU y anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico). Son preferibles el HATU y el anhídrido del ácido propilfosfónico (trímero cíclico). Ejemplos de la base incluyen DIPEA y trietilamina. Es preferible la DIPEA. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen DMF, DMA, NMP, DCM, acetona, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, acetonitrilo y solventes mezclados de estos. Es preferible la DMF.

[0143]

Etapa 1-13

La presente etapa consiste en construir un esqueleto de piridona a partir de la haloacetamida 1k (en donde Y representa un halógeno) mediante una reacción de ciclación. El iluro de piridinio 1l (en donde Y representa un halógeno) puede producirse haciendo reaccionar la haloacetamida 1k con piridina. La piridina puede utilizarse como solvente de la presente etapa. Además, la mezcla de reacción de la etapa 1-12 puede hacerse reaccionar con piridina. La presente etapa puede llevarse a cabo a -20 °C hasta una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente a 40 °C hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

[0144]

Etapa 1-14

La presente etapa es una etapa de desprotección del iluro de piridinio 1l. El compuesto de 3-aminopiridona 1n1 puede producirse haciendo reaccionar el iluro de piridinio 1l con un agente nucleófilo. Los ejemplos del agente nucleófilo incluyen hidrazina, clorhidrato de hidrazina, monohidrato de hidrazina e hidroxilamina. Son preferibles el monohidrato de hidrazina y el clorhidrato de hidrazina. La mezcla de reacción de la etapa 1-13 puede utilizarse tal cual. La presente etapa puede llevarse a cabo a -20 °C hasta una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente a 40 °C hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

[0145]

Etapa 1-15

La presente etapa consiste en añadir un ácido al compuesto de 3-aminopiridona 1n1 y eliminar un grupo protector extraíble con un ácido ejemplificado por 2-tetrahidropiranilo, cuando $R_4$ en el

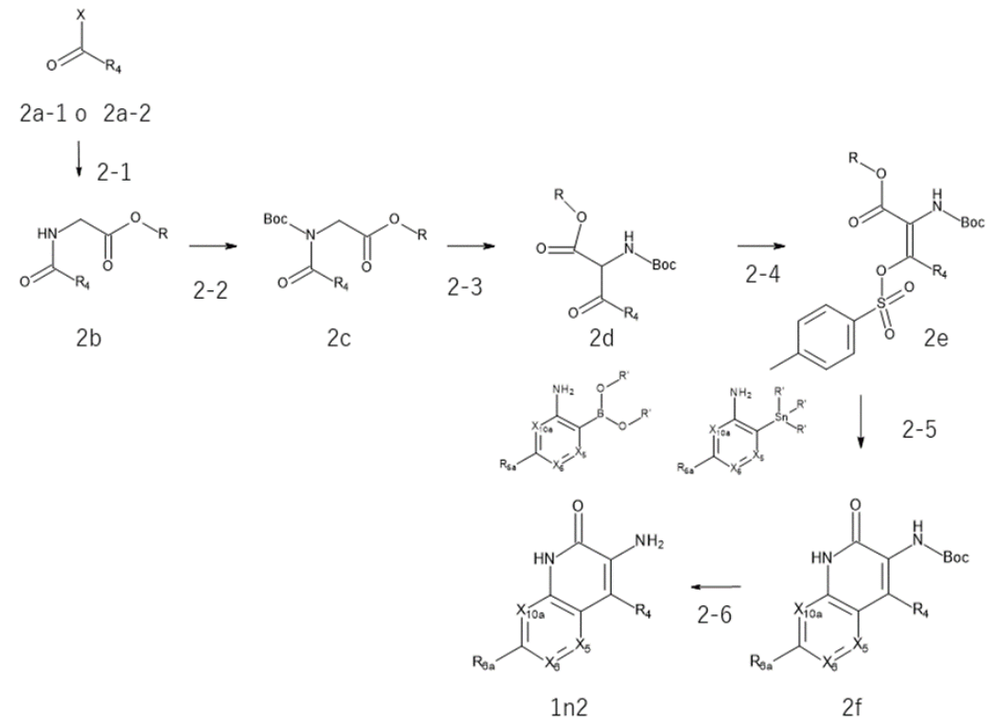
compuesto de 3-aminopiridona 1n1 tiene un grupo protector extraíble con un ácido ejemplificado por 2-tetrahidropiranilo. Ejemplos del ácido incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido sulfónico y ácido carboxílico. Es preferible el TFA. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen alcoholes (por ejemplo, alcoholes alquílicos y alcoholes fluoroalquílicos), agua y DCM. Además, por ejemplo, puede producirse un ácido utilizando cloruro de trimetilsililo (TMSCl) en el alcohol utilizado como solvente para eliminar el grupo protector extraíble con un ácido ejemplificado por un grupo 2-tetrahidropiranilo. Como combinación de un ácido y un solvente, son preferibles, por ejemplo, una combinación de TMSCl y TFE, una combinación de TFA y DCM, y una combinación de TFA y agua.

[0146]

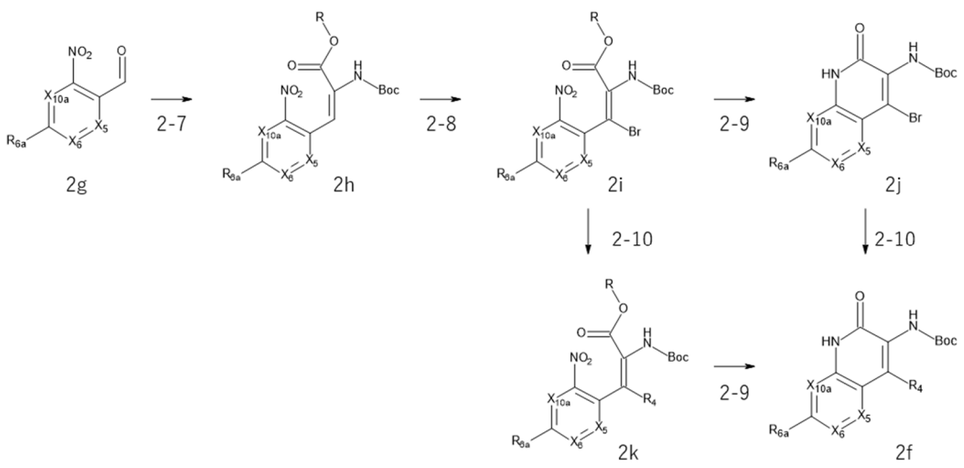
(Método general de producción 2)

El método general de producción 2 es otro método preferido para sintetizar el compuesto de 3-aminopiridona 1n2. El método general de producción 2 es un método preferido de producción de un compuesto en el que $R_4$ es un aril $C_6$-$C_{10}$ opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, entre los compuestos representados por las fórmulas generales (1) a (3).

[Fórmula 18]




[Fórmula 19]




[0147]

Etapa 2-1

La etapa 2-1 consiste en condensar el cloruro ácido 2a-1 (en donde X representa cloro) o el ácido carboxílico 2a-2 (en donde X representa hidroxi) con éster alquílico de glicina o una sal de éster alquílico de glicina. La presente etapa puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente método-1 o método-2.

Método-1: La amida 2b puede producirse haciendo reaccionar el cloruro ácido 2a-1 con éster alquílico de glicina o una sal de éster alquílico de glicina (en donde R es alquil $C_1$-$C_6$) en presencia

de una base. Como sal del éster alquílico de glicina, es preferible el clorhidrato de éster alquílico de glicina. Ejemplos de la base incluyen bases orgánicas como DIPEA, trietilamina y piridina, y bases inorgánicas como carbonatos e hidróxido de sodio. La trietilamina o la DIPEA son preferibles. Ejemplos de solventes utilizados en la presente etapa incluyen DCM, acetonitrilo, THF, DMF, DMA, NMP y agua. Son preferibles DCM y THF.

Método 2: La amida 2b puede producirse haciendo reaccionar el ácido carboxílico 2a-2 con éster alquílico de glicina o una sal de éster alquílico de glicina en presencia de un agente condensador. Como sal del éster alquílico de glicina, es preferible el clorhidrato de éster alquílico de glicina. Ejemplos del agente condensador incluyen DCC, EDC, clorhidrato de EDC, HATU, COMU y anhídrido del ácido propilfosfónico (trímero cíclico). Son preferibles el HATU y el anhídrido del ácido propilfosfónico (trímero cíclico). Puede utilizarse una base como aditivo en la presente etapa. Ejemplos de la base incluyen DIPEA y trietilamina, y DIPEA es preferible. El solvente utilizado en la presente etapa es un solvente seleccionado del grupo que consiste en DMF, DMA, NMP, DCM, acetona, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y acetonitrilo, o una mezcla de solventes de estos. Es preferible la DMF.

[0148]

Etapa 2-2

La presente etapa es una etapa de protección de la amida 2b con Boc. El compuesto protector Boc 2c se puede producir haciendo reaccionar la amida 2b con un reactivo ter-butoxicarbonilante. En la presente etapa, se pueden usar apropiadamente una base y un catalizador. Ejemplos de la base incluyen DIPEA, trietilamina y diazabicicloundeceno. Ejemplos del catalizador incluyen DMAP. El

solvente utilizado en la presente etapa es un solvente seleccionado del grupo que consiste en DMF, DMA, DCM, acetona, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo y acetonitrilo, o una mezcla de solventes de estos. Es preferible la DMF.

[0149]

Etapa 2-3

La presente etapa es una etapa para llevar a cabo la transposición del grupo acilo del compuesto protector Boc 2c en presencia de una base. Como base, por ejemplo, se puede usar una base seleccionada del grupo que consiste en ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS y LDA sola o en combinación de estos. Son preferibles el ter-butóxido de potasio, LiHMDS y una mezcla de estos. El solvente utilizado en la presente etapa es un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, THF, 1,2-dimetoxietano, N,N'-dimetilpropilenurea y triamida hexametilfosfórica, o un solvente mixto de este. Es preferible el THF.

[0150]

Etapa 2-4

La presente etapa consiste en tosilar el compuesto cetónico 2d utilizando una base. Como la base, por ejemplo, se puede usar una base seleccionó del grupo que consiste en ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, DIPEA, trietilamina, y diazabicicloundeceno, o una combinación de estas bases. Son preferibles LDA, LiHMDS, DIPEA y trietilamina. El solvente utilizado en la presente etapa es un solvente seleccionado del grupo que consiste en tolueno, xileno, n-hexano, ciclohexano, THF, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo y DCM, o una mezcla de solventes de estos. Es preferible el THF. La reacción puede llevarse a cabo utilizando la mezcla de reacción de la etapa 2-3

tal cual.

[0151]

Etapas 2–5

La presente etapa es una etapa de acoplamiento cruzado y una etapa de ciclocondensación con un catalizador de Pd. El compuesto 2e se hace reaccionar con un compuesto orgánico de boro correspondiente (en donde R' se ejemplifica mediante hidrógeno, alquilo o alquileno) o un compuesto orgánico de estaño (en donde R' se ejemplifica mediante hidrógeno, alquilo o alquileno) en presencia de un catalizador de Pd. Dado que el compuesto orgánico de boro o el compuesto orgánico de estaño que se va a utilizar tiene un grupo amino en la posición orto del boro o del estaño, se produce la etapa de acoplamiento cruzado y, posteriormente, la etapa de ciclocondensación. La presente etapa puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente método–1 o método–2.

Método–1 (acoplamiento cruzado Suzuki–Miyaura): El método–1 puede realizarse por el método descrito en, por ejemplo, Chem. Rev. 1995, vol. 95, N.° 7, p. 2457–2483. (Literatura no relacionada con patentes 8), o Acc. Chem. Res. 2008, vol. 41, N.° 11, p. 1461–1473. (Literatura no relacionada con patentes 9). Ejemplos de la base usada en el presente método incluyen sales inorgánicas tales como carbonatos, fosfatos e hidróxidos, y aminas tales como trietilamina y DIPEA. Son preferibles el carbonato de cesio, el carbonato de potasio y la trietilamina. Ejemplos del solvente utilizado en el presente método incluyen solventes polares como tolueno, xileno, THF, 2–metiltetrahidrofurano, 4–metiltetrahidropirano, 1,4–dioxano, DMF, DMA, NMP y agua, y solventes mezclados de estos. Son preferibles el 2–metiltetrahidrofurano y un solvente mixto de 4–metiltetrahidropirano y agua. Ejemplos de catalizador de Pd incluyen $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ y dicloruro de [1,1'–

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), dicloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butano]paladio(II), XPhos Pd G3 y XPhos Pd G4. Son preferibles dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), dicloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butano]paladio(II), XPhos Pd G3 y XPhos Pd G4. La presente etapa puede llevarse a cabo a -20 °C hasta una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente a 80 °C o más hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

Método-2 (acoplamiento cruzado Stille): El método-2 puede realizarse por el método descrito en, por ejemplo, Synthesis 1992, vol. 9, p. 803-815. (Literatura no relacionada con patentes 10). Ejemplos del catalizador de Pd incluyen $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y dicloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butano]paladio(II). Es preferible el $Pd(PPh_3)_4$. Ejemplos del solvente utilizado en el presente método incluyen tolueno, xileno, THF, 2-metiltetrahidrofurano, 4-metiltetrahidropirano, 1,4-dioxano, DMF, DMA y NMP. Es preferible el tolueno. La presente etapa puede llevarse a cabo entre -20 °C y una temperatura de reacción próxima al punto de ebullición del solvente, y se lleva a cabo preferentemente a 80 °C hasta una temperatura próxima al punto de ebullición del solvente.

[0152]

Etapa 2-6

La presente etapa es una etapa de desprotección de Boc del compuesto protector de Boc 2f. La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 1-15.

[0153]

Etapa 2-7

La presente etapa consiste en llevar a cabo una reacción de Wittig sobre el compuesto de formilo 2g. El compuesto α,β-éster insaturado 2h puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de formilo 2g con un reactivo de fósforo en presencia de una base. Ejemplos del reactivo de fósforo incluyen 2-(BOC-amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato y un equivalente de este (en donde R es $C_1$-$C_6$ alquilo). Es preferible el 2-(BOC-amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo. La base es una base seleccionada del grupo que consiste en ter-butóxido sódico, ter-butóxido potásico, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, LDA, y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, o una mezcla de estos. Ejemplos del solvente utilizado en el presente método incluyen tolueno, THF, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo y DCM.

[0154]

Etapa 2-8

La presente etapa es una etapa de bromación del compuesto 2h de éster insaturado α,β. El producto nitroaromático 2i puede obtenerse haciendo reaccionar el éster α,β-insaturado 2h con un reactivo de bromación e isomerizando el producto de reacción en presencia de una base. Ejemplos del reactivo de bromación incluyen NBS, 1,3-dibromo-5,5'-dimetilhidantoína y N-bromosacarina. Es preferible el NBS. Ejemplos de la base incluyen 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, diazabicicloundeceno, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, LiHMDS, NaHMDS y KHMDS. Son preferibles el 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano y el diazabicicloundeceno. Ejemplos del solvente utilizado en el presente método incluyen acetonitrilo y DCM.

[0155]

Etapa 2-9

La presente etapa es una etapa de reducción y una etapa de

ciclación continua del nitrocompuesto aromático 2i. La etapa de reducción puede llevarse a cabo por el método descrito en, por ejemplo, Org. Process Res. Dev. 2018, vol. 22, N.° 4, p. 430–445. (Literatura no relacionada con patentes 11), y en particular, la reacción se lleva a cabo preferentemente con una combinación de $Pd(OH)_2/H_2$ en un solvente tal como metanol y acetato de etilo, o con una combinación de $Fe/NH_4Cl$ en etanol. Llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente hasta una temperatura cercana al punto de ebullición del solvente, la etapa de ciclación puede llevarse a cabo de forma continua.

[0156]

Etapa 2–10

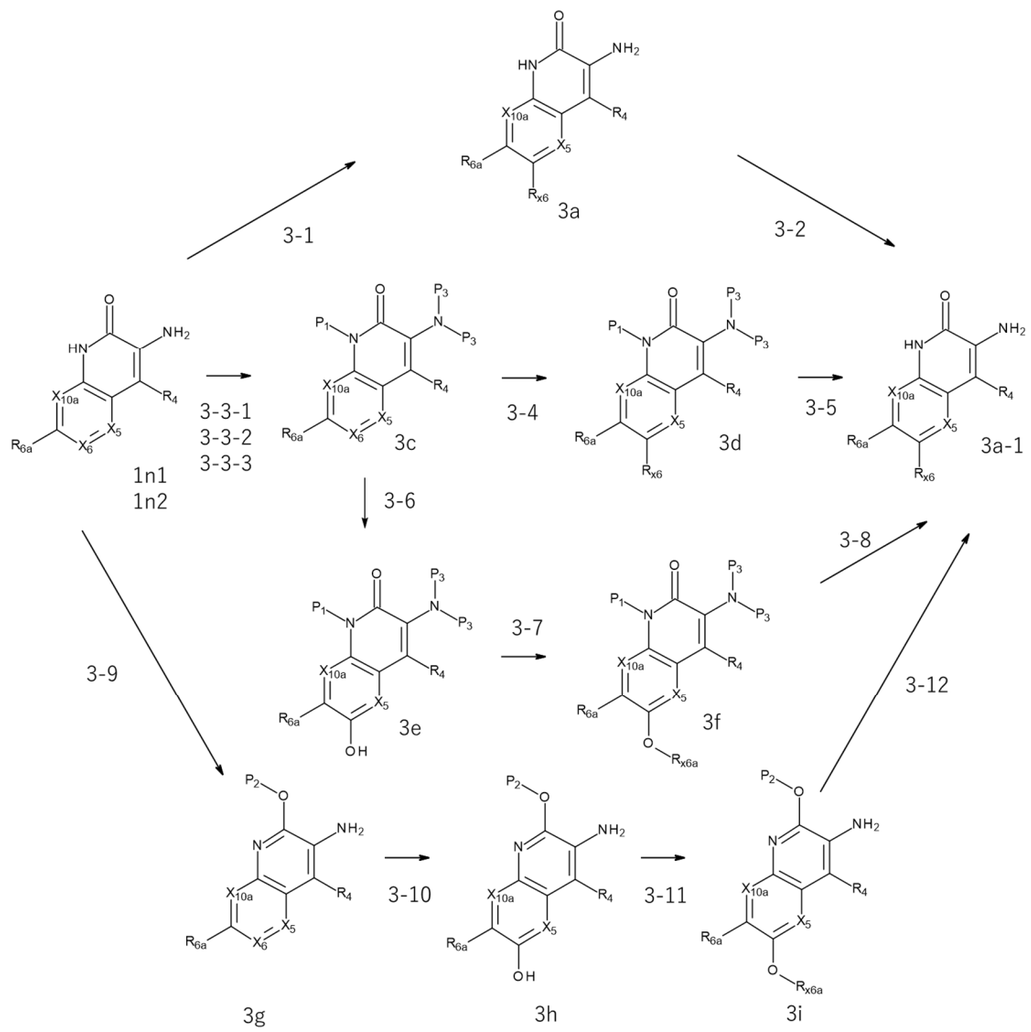
La presente etapa es una etapa de acoplamiento cruzado con un catalizador de Pd. El compuesto 2i o 2j se hace reaccionar con un compuesto orgánico de boro correspondiente ($R_4–B(OR)_2$, $R_4–BF_3K$) o un compuesto orgánico de estaño ($R_4–SnR_3$) (en donde R se ejemplifica mediante hidrógeno o alquilo). La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 2–5.

[0157]

(Método general de producción 3)

El método general de producción 3 es un método que puede llevarse a cabo cuando, en la fórmula, $X_6$ es $CR_{x6}$ y $R_{x6}$ es un halógeno en el compuesto de 3–aminopiridona 1n1 o 1n2.

[Fórmula 20]




[0158]

Etapa 3-1

La presente etapa consiste en introducir un sustituyente $R_{x6}$ en el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 en presencia de un catalizador metálico. La presente etapa puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos-1 a 6.

Método-1 (acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura): El compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 se hace reaccionar con un compuesto orgánico de boro correspondiente ($R_{x6}$-B(OR)$_2$, $R_{x6}$-$BF_3K$) o un compuesto orgánico de estaño ($R_{x6}$-$SnR_3$) (en donde R se ejemplifica mediante hidrógeno o alquilo). La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las del método-1 de la etapa 2-5.

Método-2 (alquilación o alquenilación por acoplamiento cruzado Negishi): El compuesto de 3-aminopiridona 3a puede

producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un reactivo orgánico de zinc ($R_{x6}$-ZnX) (en donde X es un halógeno) en presencia de Pd o Ni. El método-2 puede realizarse por el método descrito en, por ejemplo, Tetrahedron. 1992, vol. 48, N.° 44, p. 9577-9648 (Literatura no relacionada con patentes 12) o Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71-88 (Literatura no relacionada con patentes 13). Ejemplos del solvente usado en la presente etapa incluyen solventes polares tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA y NMP, o solventes mezclados de estos. Es preferible el THF. Ejemplos de Pd o Ni incluyen los descritos en Tetrahedron. 1992, vol. 48, N.° 44, p. 9577-9648 (Literatura no relacionada con patentes 12) o Aldrichimica Acta. 2005, vol. 38, p. 71-88 (Literatura no relacionada con patentes 13); dicloruro de PdCl2(PPh3)2, Pd(PPh3)4 y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). Son preferibles los dicloruros de PdCl2(PPh3)2, Pd(PPh3)4 y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II).

Método-3 (acoplamiento cruzado Sonogashira): El compuesto de 3-aminopiridona 3a puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un alquino correspondiente (R-C ≡ C-H, en donde R-C ≡ C- representa Rx6-) en presencia de Pd, Cu y una base. El método-3 puede llevarse a cabo por el método descrito en, por ejemplo, Chem. Soc. Rev. 2011, vol. 40, p. 5084-5121. (Literatura no relacionada con patentes 14). El alquino correspondiente puede tener un grupo sililo, y ejemplos de este incluyen acetileno de trimetilsililo. Ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina, DlPEA, y diazabicicloundeceno, y bases inorgánicas tales como acetato de sodio. La trietilamina y el DIPEA son preferibles. Ejemplos de Pd incluyen PdCl2(PPh3)2, Pd(PPh3)4, dicloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), Pd(OAc)2 y Pd2(dba)3. Son preferibles PdCl2(PPh3)2, Pd(PPh3)4 y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). Ejemplos de Cu incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre y cloruro de cobre. Es preferible el yoduro de cobre. Ejemplos de solventes utilizados en la presente etapa incluyen solventes polares tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, metanol, etanol y 2-propanol, y mezclas de solventes de estos. Son preferibles DMSO, DMF, DMA y NMP.

Método 4 (tioeterificación): El compuesto de 3-aminopiridona 3a puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un mercaptano o sal de mercaptano correspondiente en presencia de Pd y una base. Ejemplos de mercaptano incluyen ácido 2-etilhexílico y ácido 3-mercaptopropiónico. Ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina, DIPEA, diazabicicloundeceno y piperidina. La trietilamina y la DIPEA son preferibles. Ejemplos de Pd incluyen complejos de Pd cero-valente tales como Pd(PPh3)4. Xantphos Pd G3 es preferible. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes polares como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP, DMSO, metanol, etanol y 2-propanol, y solventes mezclados de estos. Es preferible el 1,4-dioxano.

Método 5 (eterificación o hidroxilación): El compuesto de 3-aminopiridona 3a puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un alcohol correspondiente o agua en presencia de Pd. En el caso de la eterificación, por ejemplo, puede utilizarse como base una sal sódica y una sal potásica del alcohol correspondiente. En el caso de la hidroxilación, por ejemplo, pueden utilizarse un hidróxido de sodio y un hidrato de potasio. Ejemplos de Pd incluyen complejos de Pd cero-valente tales como Pd(PPh3)4. Es preferible tBuBrettPhos Pd G3. Ejemplos del

solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes polares como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA y NMP. Es preferible el 1,4-dioxano.

Método-6 (aminación): El compuesto de 3-aminopiridona 3a puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con una amina correspondiente en presencia de Pd o Cu, y una base. En el caso de usar Pd, el método-6 puede llevarse a cabo por el método descrito en, por ejemplo, Chem. Rev. 2016, vol. 116, p. 12564-12649. (Literatura no relacionada con patentes 15). Ejemplos de Pd incluyen complejos de Pd cero-valente tales como Pd(PPh3)4. Son preferibles Xantphos Pd G3, Xantphos Pd G4, y tBuXPhos Pd G3. Ejemplos de la base incluyen carbonatos, fosfatos, ter-butóxido de sodio, potasio y ter-butóxido. Es preferible el ter-butóxido sódico. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes polares como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA, NMP y DMSO, y solventes mezclados de estos. Es preferible el 1,4-dioxano.

[0159]

Etapa 3-2

Cuando el compuesto de 3-aminopiridona 3a tiene un grupo Boc, un grupo 2-tetrahidropiranilo, o ambos, la presente etapa es una etapa de desprotección del grupo Boc, del grupo 2-tetrahidropiranilo, o de ambos. La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 1-15.

[0160]

Cada una de las etapas 3-3-1, 3-3-2 y 3-3-3 es una etapa de protección del compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un grupo protector.

[0161]

Etapa 3-3-1: protección por ter-butoxicarbonilación

La presente etapa consiste en proteger el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un grupo Boc. El compuesto protector

de 3-aminopiridona 3c puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un reactivo de ter-butoxicarbonilación. En el paso presente, una base y un catalizador pueden ser apropiadamente utilizados. En la presente etapa, en la fórmula, P1 es un grupo Boc y P3 es un grupo Boc o H. La presente etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 2-2.

[0162]

Etapa 3-3-2: protección por parametoxibencilación

La presente etapa consiste en hacer reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un reactivo de p-metoxibencilación en presencia de una base para la parametoxibencilación. En la presente etapa, en la fórmula, $P_1$ es un grupo p-metoxibencilo y $P_3$ es H. Ejemplos del reactivo p-metoxibencilante incluyen cloruro de p-metoxibencilo o bromuro de p-metoxibencilo. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de plata, carbonato de cesio e hidruro de sodio. Son preferibles el carbonato de potasio y el carbonato de plata. Ejemplos de solventes utilizados en la presente etapa incluyen solventes apróticos tales como DMF, DMA, NMP, THF, DCM y DCE. Son preferibles DMF, DMA o DCE.

[0163]

Etapa 3-3-3: protección por 2-(trimetilsilil)etoximetilación

La presente etapa consiste en hacer reaccionar el compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2 con un reactivo 2-(trimetilsilil)etoximetilante en presencia de una base para 2-(trimetilsilil)etoximetilación. En la presente etapa, en la fórmula, $P^1$ es un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo y $P^3$ es H. Ejemplos del reactivo 2-(trimetilsilil)etoximetilante incluyen cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Ejemplos de la base incluyen bases

inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de plata, carbonato de cesio e hidruro de sodio. Es preferible el carbonato de potasio o el carbonato de cesio. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos como DMF, DMA, NMP, THF, DCM y 1,2-dicloroetano. Son preferibles DMF y DMA.

[0164]

Etapa 3-4

La presente etapa es una etapa de alquilación de la 3-aminopiridona 3c protegida. La 3-aminopiridona 3c protegida puede alquilarse haciéndola reaccionar con un alcohol (Rx6-OH) o un haloalquilo (Rx6-X, en donde X es un halógeno) en presencia de un catalizador fotorreductor. La etapa puede llevarse a cabo con referencia a los métodos descritos en JACS. 2016, vol. 138, N.º 26, p. 8084-8087. (Literatura no relacionada con patentes 17), ACS Med. Chem. Lett. 2020, 11, 597-604. (Literatura no relacionada con patentes 18), Nature 2021, vol. 598, p. 451 – 456. (Literatura no relacionada con patentes 19), y similares.

[0165]

Etapa 3-5

Cuando el producto 3-aminopiridona 3d tiene un grupo Boc o un grupo 2-tetrahidropiranilo, la presente etapa es una etapa de desprotección del grupo Boc o del grupo 2-tetrahidropiranilo. La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 1-15.

[0166]

Etapa 3-6

La presente etapa es una etapa de hidroxilación de la 3-aminopiridona 3c protegida. La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que en la hidroxilación del método 5 de la etapa 3-1.

[0167]

Etapa 3-7

La presente etapa es una etapa de alquilación del compuesto hidroxilo 3e. La presente etapa puede llevarse a cabo de acuerdo con el siguiente método-1 o método-2.

Método-1 (reacción de sustitución nucleófila): El compuesto de alquilación 3f (en donde $R_{x6}aO$ representa $R_{x6}$) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de hidroxilo 3e con un haloalquilo, triflato de alquilo o nonaflato de alquilo correspondiente en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como carbonatos y fosfatos. Son preferibles el carbonato de cesio y el carbonato de potasio. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA y NMP.

Método-2 (reacción de Mitsunobu): El producto alquilado 3f (en donde $R_{x6}aO$ representa $R_{x6}$) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto hidroxilo 3e con un alcohol correspondiente en presencia de un reactivo Mitsunobu. Ejemplos del reactivo Mitsunobu incluyen una combinación de trifenilfosfina y DIAD; CMMP, y CMBP. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos como tolueno, DCM, THF, n-hexano, ciclohexano, acetato de etilo, DMA, DMF, NMP y 1,4-dioxano. Son preferibles el DCM y el THF.

[0168]

Etapa 3-8

Cuando el compuesto alquilado 3f tiene un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, un grupo p-metoxibencilo o un grupo 2-tetrahidropiranilo, la presente etapa es una etapa de desprotección del grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, el grupo p-metoxibencilo o el grupo 2-tetrahidropiranilo. La etapa puede llevarse a cabo en

las mismas condiciones que las de la etapa 1-15.

[0169]

Etapa 3-9

La presente etapa es una etapa de p-metoxibencilación del compuesto de 3-aminopiridona 1n1 o 1n2. La etapa 3-9 puede realizarse en las mismas condiciones que las de la etapa 3-3-2. En la fórmula, P2 representa un grupo p-metoxibencilo.

[0170]

Etapa 3-10

La etapa presente es una etapa de hidroxilación del p-metoxibencilo que protege el compuesto 3g. La etapa se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que en aquellas de la hidroxilación del método 5 de la etapa 3-1.

[0171]

Etapa 3-11

La presente etapa es una etapa de alquilación del compuesto hidroxilo 3h. La etapa puede realizarse en las mismas condiciones que las de la etapa 3-7 (en la fórmula del compuesto 3i, $R_{x6a}O$ representa $R_{x6}$).

[0172]

Etapa 3-12

Cuando el compuesto 3i tiene un grupo p-metoxibencilo o un grupo 2-tetrahidropiranilo, la presente etapa es una etapa de desprotección del grupo p-metoxibencilo o del grupo 2-tetrahidropiranilo. La etapa puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que las de la etapa 1-15.

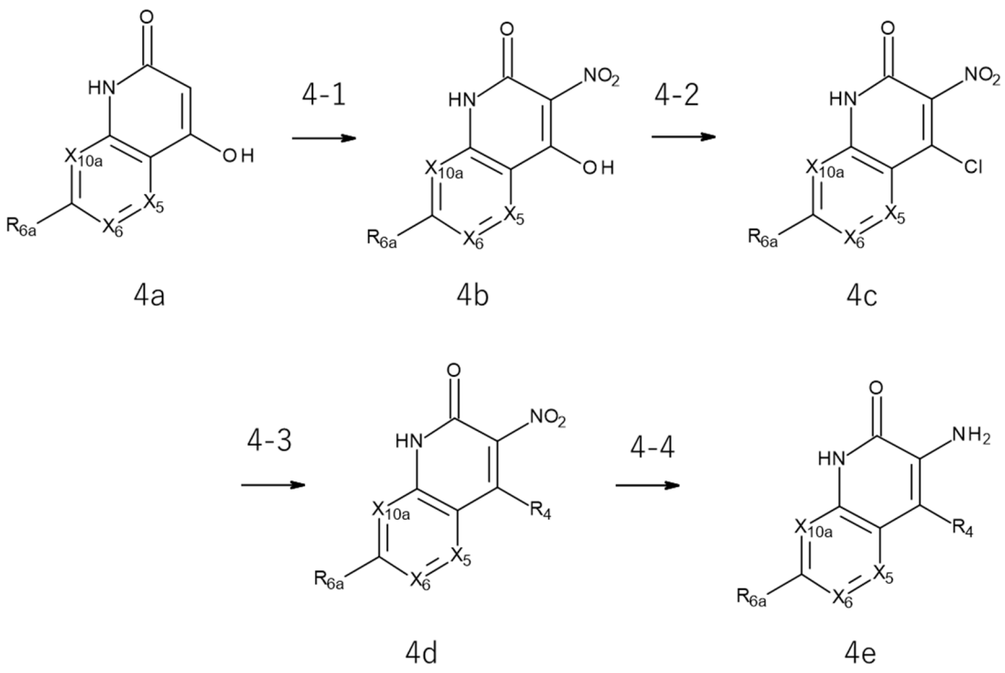
[0173]

(Método general de producción 4)

El método general de producción 4 es un método preferido de producción de un compuesto en el que R4 es un heterociclilo de 4 a

10 miembros opcionalmente sustituido, entre los compuestos representados por las fórmulas generales (1) a (3).

[Fórmula 21]




[0174]

Etapa 4-1

La presente etapa es una etapa de nitración del compuesto 4a de 4-hidroxilpiridona. El compuesto de 3-nitropiridona 4b puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 4-hidroxilpiridona 4a con un reactivo de nitración en condiciones ácidas. Ejemplos del reactivo de nitración incluyen ácido nítrico y sales de nitrato. Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen ácido acético, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

[0175]

Etapa 4-2

La presente etapa es una etapa de cloración del compuesto de 3-nitropiridona 4b. El compuesto de 4-cloropiridona 4c puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-nitropiridona 4b con un reactivo de cloración. Ejemplos del reactivo de cloración incluyen oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de

oxalilo, y estos reactivos de cloración pueden usarse en una cantidad de solvente. Puede utilizarse DMF como catalizador en la presente etapa.

[0176]

Etapa 4-3

La presente etapa consiste en llevar a cabo la reacción de sustitución nucleófila aromática del compuesto de 4-cloropiridona 4c. El compuesto de 3-nitropiridona 4d puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 4-cloropiridona 4c con una amina correspondiente (por ejemplo, piperidina). Ejemplos del solvente utilizado en la presente etapa incluyen solventes apróticos como tolueno, THF, n-hexano, ciclohexano, acetato de etilo, DMA, DMF, NMP, 1,4-dioxano y DMSO. Es preferible la DMF.

[0177]

Etapa 4-4

La presente etapa es una etapa de reducción del compuesto de 3-nitropiridona 4d. El compuesto de 3-aminopiridona 4e puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de 3-nitropiridona 4d con un reactivo de reducción. La presente etapa puede realizarse por el método descrito en, por ejemplo, Org. Process Res. Dev. 2018, vol. 22, N.° 4, p. 430-445. (Literatura no relacionada con patentes 11), y es preferible una combinación de Pd(OH)2/H2 en un solvente tal como metanol y acetato de etilo o una combinación de $Fe/NH_4Cl$ en etanol.

[0178]

<Composición farmacéutica>

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales o solvatos de la presente invención (el primer ingrediente) (en lo sucesivo, también denominada

“composición farmacéutica de la presente invención”).

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse por métodos conocidos introduciendo un portador farmacéuticamente aceptable además del compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales o solvatos de la presente invención. La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse con excipientes, aglutinantes, lubricantes, colorantes o modificadores del sabor convencionales y, si es necesario, estabilizadores, emulsionantes, potenciadores de la absorción, tensioactivos, ajustadores del pH, conservantes, antioxidantes o similares, y se formula mediante un método convencional mezclando ingredientes generalmente utilizados como materias primas para formulaciones farmacéuticas.

En la formulación, el ingrediente activo utilizado en el producto farmacéutico puede procesarse en una forma o figura óptima, es decir, una forma de dosificación de acuerdo con el método de uso o la finalidad de uso mediante métodos conocidos. Ejemplos de la forma de dosificación convencional incluyen, entre otros, formulaciones farmacéuticas líquidas (líquidos) tales como inyecciones, suspensiones, emulsiones y soluciones oftálmicas; y formulaciones farmacéuticas sólidas (formulaciones sólidas) tales como tabletas, polvos, gránulos finos, gránulos, tabletas recubiertas, cápsulas, jarabes secos, obleas y supositorios.

[0179]

Para la producción de un líquido, la composición farmacéutica puede formularse, por ejemplo, combinando adecuadamente soportes o medios farmacológicamente aceptables, en concreto, aditivos farmacéuticamente aceptables utilizados habitualmente en el campo de las formulaciones farmacéuticas, tales como agua estéril o solución salina fisiológica, un aceite vegetal, un emulsionante,

un agente de suspensión, un tensioactivo, un estabilizador, un agente aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico y un aglutinante, añadiéndolos al compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales o solvatos de la presente invención, y luego mezclando la mezcla en una forma de dosificación unitaria requerida para la práctica farmacéutica generalmente aceptada. Además, también es posible disolver una formulación sólida preparada para líquidos en el momento de su uso añadiendo un solvente adecuado, tales como agua estéril o solución salina fisiológica, antes de su administración, y utilizar después el líquido para su administración.

[0180]

Por ejemplo, dicho líquido puede utilizarse parenteralmente en forma de inyección de una solución o suspensión estéril con agua o cualquiera de otros líquidos farmacéuticamente aceptables. Dicho líquido puede formularse, por ejemplo, mezclándolo en una combinación adecuada con un portador o medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua estéril o solución salina fisiológica, un aceite vegetal, un emulsionante, un agente de suspensión, un tensioactivo, un estabilizador, un agente aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico, un aglutinante, etc. en una forma de dosificación unitaria requerida para la práctica farmacéutica generalmente aceptada. Ejemplos específicos del portador incluyen ácido silícico anhidro ligero, lactosa, celulosa cristalina, manitol, almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dietilaminoacetato de polivinilacetal, polivinilpirrolidona, gelatina, triglicérido de ácido graso de cadena media, aceite de ricino 60 endurecido con polioxietileno, sacarosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz y sales inorgánicas.

La cantidad del ingrediente activo en estas formulaciones se determina para dar un volumen apropiado en un rango prescrito.

Una composición estéril para inyección puede formularse de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual utilizando un vehículo como el agua destilada para inyección.

[0181]

Los ejemplos de solución acuosa inyectable incluyen una solución isotónica que contiene solución salina u otros adjuntos, por ejemplo, D–sorbitol, D–manosa, D–manitol y cloruro sódico, que pueden utilizarse adecuadamente en combinación con un agente solubilizante apropiado, por ejemplo, un alcohol, específicamente etanol, un polialcohol, por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol, y un tensioactivo no iónico, por ejemplo, polisorbato 80 (marca registrada) y HCO–50.

[0182]

Ejemplos de líquido aceitoso incluyen aceite de sésamo y aceite de soja, que pueden utilizarse en combinación con benzoato de bencilo y alcohol bencílico como agente solubilizante. Además, también puede mezclarse con un agente amortiguador, por ejemplo, una solución amortiguador de fosfato y una solución amortiguador de acetato de sodio, un agente calmante, por ejemplo, clorhidrato de procaína, un estabilizador, por ejemplo, alcohol bencílico y fenol, y un antioxidante. La solución inyectable preparada suele introducirse en una ampolla adecuada.

[0183]

Para la producción de una formulación sólida, por ejemplo, se añaden al compuesto representado por la fórmula (1) o a una de sus sales o solvatos de la presente invención, en combinación adecuada, un excipiente y, además, si es necesario, aditivos farmacéuticamente aceptables utilizados habitualmente en el campo

de las formulaciones farmacéuticas, tales como un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un colorante y un modificador del sabor, o un solvato de este de la presente invención en una combinación apropiada, y después, la mezcla se forma en comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes secos, troches, supositorios, o similares, por un método convencional.

[0184]

Ejemplos del aditivo farmacéuticamente aceptable utilizado en dicha formulación sólida incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de vacuno y glicérido sintético; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualeno y parafina sólida; aceites éster tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores como el alcohol cetoestearílico y el alcohol behenílico; resinas de silicona; aceites de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso polioxietileno, éster de ácido graso sorbitano, éster de ácido graso glicerina, éster de ácido graso sorbitano polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno y copolímero en bloque de polioxipropileno polioxietileno; polímeros hidrosolubles tales como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol alcoholes polihídricos tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; sacáridos tales como lactosa, lactosa monohidrato, fructosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio y silicato de aluminio; y agua purificada.

[0185]

Ejemplos del excipiente incluyen azúcares (por ejemplo,

lactosa, lactosa monohidrato, fructosa y sacarosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol), almidones (almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado y almidón pregelatinizado), celulosas (por ejemplo, celulosa cristalina) y sales inorgánicas (por ejemplo, silicato cálcico, fosfato cálcico dibásico anhidro y carbonato cálcico precipitado).

[0186]

Ejemplos de aglutinante incluyen alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y polímero en bloque polipropilenglicol-polioxietileno.

[0187]

Ejemplos del desintegrante incluyen croscarmelosa sódica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, carmelosa, carmelosa cálcica, metilcelulosa, celulosa cristalina, lauril sulfato sódico, povidona y polisorbato.

[0188]

Ejemplos de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, estearil fumarato de sodio y aceite endurecido.

[0189]

Ejemplos de colorantes incluyen los que está permitido añadir a los productos farmacéuticos. Ejemplos del modificador del sabor incluyen cacao en polvo, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol y canela en polvo.

[0190]

Por supuesto, estos comprimidos y gránulos pueden estar recubiertos de azúcar y, si es necesario, de otro recubrimiento

apropiado. Además, la formulación líquida tal como un jarabe o una formulación inyectable puede producirse añadiendo un agente de ajuste del pH, un solubilizante, un agente isotónico, o similares, y además, si es necesario, un agente solubilizante, un estabilizante, o similares, al compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable de este, y formulando la mezcla por un método convencional.

[0191]

<Tratamiento o prevención del cáncer en paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1>.

El inhibidor de MYT1 puede utilizarse solo o en combinación con un agente quimioterapéutico con el fin de tratar o prevenir un cáncer en un paciente con cáncer en el que se haya detectado positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o en un paciente con cáncer en el que se haya detectado positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1.

[0192]

El término “en combinación” significa que dos o más ingredientes se utilizan en combinación. Por ejemplo, el uso del inhibidor de MYT1 (en lo sucesivo, también denominado “primer ingrediente”) y el agente quimioterapéutico (en lo sucesivo, también denominado “segundo ingrediente”) en combinación incluye un “aspecto en el que se administra una única formulación que contiene el primer ingrediente y el segundo ingrediente” (es decir, un aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente se utilizan en combinación como un agente compuesto), y “un aspecto

en el que cada uno de los ingredientes se administra simultáneamente o por separado como formulaciones separadas". En este último aspecto, puede administrarse primero una formulación que contenga el primer ingrediente, o puede administrarse primero una formulación que contenga el segundo ingrediente. Este último aspecto puede ser cualquiera de un "aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente se formulan por separado y se administran simultáneamente por la misma vía de administración", un "aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente se formulan por separado y se administran por separado por la misma vía de administración con una diferencia de tiempo", un "aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente se formulan por separado y se administran simultáneamente por diferentes vías de administración (administrados en diferentes sitios paciente)", y un "aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente se formulan por separado y se administran por separado por diferentes vías de administración con una diferencia de tiempo". En el caso del "aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente se formulan por separado y se administran simultáneamente por la misma vía de administración", ambas formulaciones pueden mezclarse inmediatamente antes de la administración. El término "por separado" significa que una determinada formulación se administra antes o después de la administración de otra formulación.

[0193]

En otras palabras, se dice que el término "en combinación" es un método de uso para permitir que otro ingrediente esté presente en el cuerpo de un paciente, en un estado en el que un ingrediente está presente en el cuerpo del paciente. Es decir, es preferible un aspecto en el que el primer ingrediente y el segundo ingrediente

se administran de manera que estén presentes simultáneamente en el cuerpo de un paciente, por ejemplo, en la sangre, y es preferible un aspecto en el que ciertas formulaciones se administran simultáneamente a un paciente, o, después de que se administre cierta formulación, se administra otra formulación en un plazo de 48 horas.

[0194]

El "tratamiento del cáncer" en la presente invención significa una disminución del número de células cancerosas en un individuo, la supresión del crecimiento de células cancerosas, una disminución del volumen del tumor, una disminución del peso del tumor, la supresión de la metástasis de células cancerosas, o la mejora de diversos síntomas causados por el cáncer, y combinaciones de estos. La "prevención del cáncer" en la presente invención significa la prevención de la aparición de nuevas células cancerosas, la prevención de un aumento en el número de células cancerosas debido al nuevo crecimiento de las células cancerosas disminuidas, la prevención del nuevo crecimiento de las células cancerosas cuyo crecimiento se suprime, la prevención de un nuevo aumento del volumen o peso del tumor disminuido, y combinaciones de estos.

[0195]

[Primera forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer].

Una forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en combinación con un agente quimioterapéutico, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de MYT1 como ingrediente activo.

Una forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en combinación con un agente quimioterapéutico, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de MYT1 como ingrediente activo.

[0196]

RB1 (gen del retinoblastoma, también llamado Rb o RB) es un gen que codifica la proteína RB1, que es un factor típico de regulación del ciclo celular y está implicado en el punto de control G1/S. La proteína RB1 (también llamada RB1 o pRb) suprime la acción del E2F formando un complejo con un factor de transcripción E2F que induce la expresión de un gen implicado en la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. Cuando se suprime la acción del E2F, se inhibe la transición de la fase G1 a la fase S.

[0197]

En el ciclo celular, normalmente, la ciclina D se sintetiza por la estimulación del crecimiento celular y se une a la CDK4 para formar un complejo. El complejo es fosforilado (activado) por CAK para fosforilar la proteína RB. Cuando se fosforila la proteína RB, se libera el factor de transcripción E2F unido a la proteína RB, que induce la expresión del grupo de genes necesarios para el progreso de la fase S o la replicación del ADN. Entre los genes que se inducen se encuentra la ciclina E, que forma un complejo con CDK2 y fosforila aún más RB1, lo que conduce a una mayor desactivación de la proteína RB1. Cuando el gen RB1 tiene una mutación (en particular, una mutación que disminuye la función de la proteína RB1), o el nivel de expresión del gen o proteína RB1 está disminuido, el ciclo celular progresa.

[0198]

Tal como se utiliza en la presente, “positividad de la mutación del gen RB1” significa que, cuando se analiza una secuencia de nucleótidos correspondiente al gen RB1 de un sujeto, cualquiera de las mutaciones (por ejemplo, una mutación que causa inserción, sustitución, deleción y/o adición de al menos un residuo de aminoácido a la proteína RB1 de tipo salvaje) se encuentra en la secuencia de nucleótidos correspondiente a la secuencia de nucleótidos del gen RB1 de tipo salvaje, o cuando la mutación de la secuencia de nucleótidos del gen RB1 se refleja en el cambio de una base en un producto de transcripción o en el cambio de un aminoácido en un producto de traducción, el cambio se detecta en el producto de transcripción o en el producto de traducción. En una forma de realización específica, la positividad de la mutación del gen RB1 se detecta en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer (por ejemplo, una célula cancerosa). El término “detectar una mutación”, tal como se utiliza en la presente, significa que en principio se detecta una mutación en el ADN del genoma. Cuando la mutación en el ADN del genoma se refleja en un cambio de una base en un producto de transcripción o en un cambio de un aminoácido en un producto de traducción, el significado también incluye la detección del cambio del producto de transcripción o del producto de traducción (es decir, detección indirecta). El aspecto preferido del método de la presente memoria descriptiva es un método para detectar una mutación determinando directamente una secuencia de nucleótidos de la región de un gen para RB1 en una célula cancerosa. El método para detectar la positividad de la mutación del gen RB1 no está particularmente limitado, pero por ejemplo, la positividad de la mutación del gen RB1 puede confirmarse y determinarse mediante un secuenciador de

próxima generación (NGS).

[0199]

En la presente invención, el término “región de un gen para RB1” significa una región determinada en el ADN del genoma que incluye un gen para RB1. Las regiones también incluyen cada una independientemente, además de regiones traducidas, regiones no traducidas tales como una región de control de expresión para el gen relevante (por ejemplo, región promotora o región potenciadora), una región no traducida de extremo 3’ para el gen relevante, y similares. En este método, en primer lugar, se prepara una muestra de ADN a partir de una muestra biológica. Ejemplos de la muestra de ADN incluyen muestras de ADN genómico y muestras de ADNc preparadas por transcripción inversa a partir de ARN.

[0200]

El método para extraer ADN o ARN genómico de una muestra biológica no está particularmente limitado, y puede seleccionarse y utilizarse adecuadamente un método conocido. Ejemplos del método para extraer ADN genómico incluyen un método de fenol SDS (un método en el que la proteína de un tejido almacenado en una solución que contiene urea o etanol se desnaturaliza con una proteinasa (proteinasa K), un tensioactivo (SDS) y fenol, y el ADN se precipita y se extrae del tejido con etanol), y métodos de extracción de ADN utilizando Clean Columns (marca registrada, fabricada por NexTec Co., Ltd.), AquaPure (marca registrada, fabricada por Bio-Rad Laboratories, Inc.), ZR Plant/Seed DNA Kit (fabricado por Zymo Research), AquaGenomicSolution (marca registrada, fabricada por Mo Bi Tec GmbH), prepGEM (marca registrada, fabricada por ZyGEM LLC) y BuccalQuick (marca registrada, fabricada por TrimGen Corporation).

[0201]

El método para extraer ARN de una muestra biológica y el

método para preparar ADNc a partir de ARN extraído no está particularmente limitado, y puede seleccionarse y utilizarse adecuadamente un método conocido. Ejemplos de estos incluyen métodos de extracción que usan fenol y una sal caotrópica (más específicamente, métodos de extracción que usan un kit comercialmente disponible como TRIzol (fabricado por Invitrogen Corporation) o ISOGEN (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), y métodos que usan otro kit comercialmente disponible como TRIzol (fabricado por Invitrogen Corporation) o ISOGEN (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y métodos que usan otro kit disponible en el mercado (por ejemplo, RNAPrep Total RNA Extraction Kit (fabricado por Beckman Coulter Inc.), RNeasy Mini (fabricado por QIAGEN N.V.) o RNA Extraction Kit (fabricado por Pharmacia Biotech, Inc.)). Además, la transcriptasa inversa utilizada para la preparación de ADNc a partir de ARN extraído no está particularmente limitada, y ejemplos de esta incluyen transcriptasas inversas derivadas de retrovirus como RAV (virus asociado a Rous) y AMV (virus de la mieloblastosis aviar), y transcriptasas inversas derivadas de retrovirus de ratón como MMLV (virus de la leucemia murina de Moloney).

[0202]

En este aspecto, posteriormente, se aísla el ADN que contiene la región de un gen para RB1, y se determina la secuencia de nucleótidos del ADN aislado. El aislamiento del ADN puede realizarse mediante PCR con ADN o ARN genómico como molde, o similar, utilizando un par de cebadores oligonucleotídicos diseñados para intercalar toda o parte de la región de un gen para RB1. La determinación de la secuencia nucleotídica del ADN aislado puede realizarse mediante un método conocido por las personas del oficio de nivel medio, tal como un método Maxam–Gilbert o un método Sanger.

También es posible utilizar un secuenciador de nueva generación que permita realizar análisis de forma que las secuencias de nucleótidos de los genes puedan leerse de forma rápida y exhaustiva, etc.

[0203]

Al comparar la secuencia de nucleótidos determinada de ADN o ADNc (por ejemplo, cuando la muestra biológica es una muestra derivada de un paciente con cáncer, la secuencia de nucleótidos de ADN o ADNc derivada de un tejido no canceroso del mismo paciente, o una base de datos conocida), puede determinarse la presencia o ausencia de una mutación en la región de un gen para RB1 en una célula cancerosa de la muestra biológica.

[0204]

Como método para detectar una mutación en la región de un gen para RB1, se pueden utilizar diversos métodos capaces de detectar una mutación, además de métodos para determinar directamente la secuencia de nucleótidos del ADN o ADNc.

[0205]

Por ejemplo, la detección de una mutación de la presente invención también puede realizarse mediante el método siguiente. En primer lugar, se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se prepara una sonda de oligonucleótidos que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a una secuencia de nucleótidos que contiene un sitio de mutación de la región de un gen para RB1 y está marcada con un tinte fluorescente reportero y un tinte fluorescente extintor. La sonda oligonucleotídica se hibrida con la muestra de ADN o ADNc, y la secuencia de nucleótidos que contiene el sitio de mutación de la región de un gen para RB1 se amplifica utilizando, como molde, la muestra de ADN o ADNc con la que se hibrida la sonda

oligonucleotídica. Se detecta la fluorescencia generada por el colorante fluorescente informador debido a la degradación de la sonda de oligonucleótido que es causada por la amplificación, y la fluorescencia detectada se compara entonces con un control. Ejemplos de dicho método incluyen un método de sonda de doble tinte, denominado método de sonda TaqMan (marca registrada).

[0206]

En otro método más, se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, en un sistema de reacción que contiene un intercalador que genera fluorescencia cuando se inserta entre las dobles cadenas de ADN, se amplifica una secuencia de nucleótidos que contiene un sitio de mutación de la región de un gen para RB1 utilizando la muestra de ADN o ADNc como molde. Se cambia la temperatura del sistema de reacción, se detecta una variación en la intensidad de la fluorescencia generada por el intercalador, y la variación en la intensidad de la fluorescencia con el cambio detectado en la temperatura se compara con un control. Ejemplos de un método de este tipo incluye un método de análisis HRM (fusión de alta resolución).

[0207]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se amplifica el ADN que contiene toda o parte de la región de un gen para RB1. Además, el ADN amplificado se escinde con una enzima de restricción. A continuación, los fragmentos de ADN se separan en función de su tamaño. A continuación, el tamaño del fragmento de ADN detectado se compara con un control. Ejemplos de este método incluyen los métodos que usan el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) y un método PCR-RFLP.

[0208]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se amplifica el ADN que contiene toda o parte de la región de un gen para RB1. Además, el ADN amplificado se disocia en ADN monocatenario. Posteriormente, el ADN monocatenario disociado se separa en un gel no desnaturalizante. La movilidad del ADN monocatenario separado en el gel se compara con un control. Ejemplos de este método incluyen el método PCR-SSCP (polimorfismo de conformación de cadena sencilla).

[0209]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se amplifica el ADN que contiene toda o parte de la región de un gen para RB1. Además, el ADN amplificado se separa en un gel en el que la concentración de un desnaturalizante del ADN aumenta por pasos. Posteriormente, la movilidad del ADN separado en el gel se compara con un control. Ejemplos de este método incluyen el método de electroforesis en gel con gradiente desnaturalizante (DGGE).

[0210]

Como otro método más, existe un método que utiliza ADN preparado a partir de una muestra biológica y que contiene un sitio de mutación de la región de un gen para RB1, y un sustrato en el que se fija una sonda de oligonucleótidos hibridada con el ADN. Ejemplos de dicho método incluyen un método de matriz de ADN.

[0211]

En otro método más, en primer lugar, se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Se prepara un "cebador oligonucleotídico que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a las bases en el lado 3' de las bases de toda o parte de la región de un gen para RB1 por una base y una secuencia

de nucleótidos en el lado 3’ de esta”. Posteriormente, con el ADN como molde, se lleva a cabo una reacción de elongación del cebador ddNTP utilizando el cebador. A continuación, el producto de la reacción de elongación del cebador se aplica a un analizador de masas para realizar una medición de masas. A continuación, se determina el tipo de gen a partir del resultado de la medición de masa. A continuación, el tipo de gen determinado se compara con un control. Ejemplos de dicho método incluyen un método MALDI-TOF/MS.

[0212]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se prepara una sonda oligonucleotídica que consta de 5’-“secuencia de nucleótidos complementaria a las bases de toda o parte de la región de un gen para RB1 y una secuencia de nucleótidos en el lado 5’ de esta”-”secuencia de nucleótidos que no está hibridada con bases en el lado 3’ de toda o parte de la región de un gen para RB1 por una base y una secuencia de nucleótidos en el lado 3’ de la esta”-3’ (aleta). Se prepara una “sonda oligonucleotídica que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a las bases de toda o parte de la región de un gen para RB1 y una secuencia de nucleótidos en el lado 3’ de esta”. Posteriormente, las dos sondas de oligonucleótidos se hibridan con la muestra de ADN o ADNc preparada. Posteriormente, el ADN hibridado se escinde mediante una enzima de escindido de ADN monocatenario para liberar la aleta. La enzima de corte de ADN monocatenario no está particularmente limitada, y algunos ejemplos de esta incluyen cleavasas. En este método, posteriormente, una sonda oligonucleótida que tiene una secuencia complementaria a la aleta y está marcada con fluorescencia reportera y fluorescencia de extinción se hibrida con la aleta. A continuación, se mide la intensidad de la fluorescencia generada.

Posteriormente, la intensidad de fluorescencia medida se compara con un control. Ejemplos de dicho método incluyen el método Invader.

[0213]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se amplifica el ADN que contiene toda o parte de la región de un gen para RB1. El ADN amplificado se disocia en ADN monocatenario, y solo se separa una cadena del ADN monocatenario disociado. Posteriormente, se lleva a cabo una reacción de elongación base por base desde cerca de las bases de toda o parte de la región de un gen para RB1, se provoca enzimáticamente que el ácido pirofosfórico generado en este momento emita luz, y se mide la intensidad de la emisión. La intensidad de fluorescencia medida se compara con un control. Ejemplos de este método incluyen el método de pirosecuenciación.

[0214]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se amplifica el ADN que contiene toda o parte de la región de un gen para RB1. Posteriormente, se prepara un "cebador oligonucleotídico que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a las bases en el lado 3' de las bases de toda o parte de la región de un gen para RB1 por una base y una secuencia de nucleótidos en el lado 3' de esta". Posteriormente, con el ADN amplificado como molde, se lleva a cabo una reacción de elongación de una base utilizando el cebador preparado en presencia de un nucleótido marcado fluorescentemente. Se mide el grado de polarización de la fluorescencia. Posteriormente, el grado de polarización de fluorescencia medido se compara con un control. Ejemplos de este método incluyen el método AcycloPrime.

[0215]

En otro método más, primero se prepara una muestra de ADN o ADNc a partir de una muestra biológica. Posteriormente, se amplifica el ADN que contiene toda o parte de la región de un gen para RB1. Posteriormente, se prepara un "cebador oligonucleotídico que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a las bases en el lado 3' de las bases de toda o parte de la región de un gen para RB1 por una base y una secuencia de nucleótidos en el lado 3' de esta". Posteriormente, con el ADN amplificado como molde, se lleva a cabo una reacción de elongación de una base utilizando el cebador preparado en presencia de un nucleótido marcado fluorescentemente. A continuación, se determina el tipo de base utilizada para la reacción de elongación monobásica. A continuación, el tipo de base determinado se compara con un control. Ejemplos de este método incluyen el método SNuPE.

[0216]

Cuando la mutación está asociada a un cambio de un aminoácido en la proteína RB1, la muestra preparada a partir de la muestra biológica puede ser proteína. Aquí, para detectar una mutación, puede utilizarse un método que utilice una molécula que se una específicamente a un sitio en el que se produzca un cambio de aminoácidos debido a la mutación, el método de huella dactilar de masa peptídica (PMF), un secuenciador de proteínas (método de degradación de Edman) o similares.

[0217]

Tal como se utiliza en la presente, "una disminución en la expresión de un gen o proteína RB1" significa que, cuando se analiza un gen o proteína RB1 de un sujeto, el nivel de expresión del gen o proteína RB1 de este es inferior en comparación con el del control (por ejemplo, el nivel de expresión en un individuo sano o en un

tejido no canceroso del mismo paciente). En una forma de realización específica, la disminución del nivel de expresión del gen o proteína RB1 se detecta en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer (por ejemplo, una célula cancerosa).

[0218]

Los ejemplos del método para detectar una disminución en la expresión de un gen RB1 incluyen, entre otros, un método en el que el nivel de expresión de RB1 se detecta a un nivel transcripcional o a un nivel traslacional, y se compara con el control. En el método para detectar el nivel de expresión de un gen RB1 a nivel transcripcional, en primer lugar, se prepara ARN o ADNc a partir de una muestra biológica. El método para extraer ARN de una muestra biológica y el método para preparar ADNc a partir de ARN extraído no está particularmente limitado, y puede seleccionarse y utilizarse adecuadamente un método conocido. Ejemplos de estos incluyen métodos de extracción que usan fenol y una sal caotrópica (más específicamente, métodos de extracción que usan un kit comercialmente disponible como TRIzol (fabricado por Invitrogen Corporation) o ISOGEN (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), y métodos que usan otro kit comercialmente disponible como TRIzol (fabricado por Invitrogen Corporation) o ISOGEN (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))), y métodos que usan otro kit disponible en el mercado (por ejemplo, RNAPrep Total RNA Extraction Kit (fabricado por Beckman Coulter Inc.), RNeasy Mini (fabricado por QIAGEN N.V.) o RNA Extraction Kit (fabricado por Pharmacia Biotech, Inc.)). Además, la transcriptasa inversa utilizada para la preparación de ADNc a partir de ARN extraído no está particularmente limitada, y ejemplos de esta incluyen transcriptasas inversas derivadas de retrovirus como RAV (virus asociado a Rous) y AMV (virus de la mieloblastosis aviar), y

transcriptasas inversas derivadas de retrovirus de ratón como MMLV (virus de la leucemia murina de Moloney).

[0219]

Posteriormente, se utiliza un cebador oligonucleotídico o una sonda oligonucleotídica para una reacción de amplificación o una reacción de hibridación, y se detecta un producto amplificado o un producto híbrido de este. Como tal método, por ejemplo, se puede utilizar un método RT-PCR, un método Northern blot, un método dot blot, un método de matriz de ADN, un método de hibridación in situ, un método de ensayo de protección de ARNasa, mARN-seq, o similares. Las personas del oficio de nivel medio pueden diseñar un cebador oligonucleotídico o una sonda oligonucleotídica adecuada para cada método de manera convencional sobre la base de una secuencia de nucleótidos de ADNc para RB1.

[0220]

Es conocido en el estado de la técnica que una de las causas de la disminución de la expresión de un gen es la metilación excesiva de un promotor. Por lo tanto, la presencia o ausencia de una función suprimida de RB1 puede detectarse utilizando la metilación de un promotor de un gen para RB1 como indicador. Para la detección de la metilación de un promotor, es posible utilizar, por ejemplo, un método conocido tal como un método en el que un cambio de una secuencia de nucleótidos después del tratamiento con bisulfito que tiene una actividad que convierte la citosina metilada en uracilo se detecta directamente mediante la determinación de la secuencia de nucleótidos, o se detecta indirectamente utilizando una endonucleasa de restricción que puede reconocer (escindir) una secuencia de nucleótidos antes del tratamiento con bisulfito y no puede reconocer (escindir) una secuencia de nucleótidos después del tratamiento con bisulfito.

[0221]

El método para detectar la disminución de la expresión de la proteína RB1 no está particularmente limitado, pero por ejemplo, la disminución puede confirmarse y determinarse mediante IHC (inmunohistoquímica) utilizando un anticuerpo específico de la proteína RB1. En un método para detectar la proteína utilizando un anticuerpo, en primer lugar, se prepara una muestra de proteína a partir de una muestra biológica. Posteriormente, utilizando un anticuerpo específico para la proteína RB1, se utiliza una reacción antígeno–anticuerpo, y se detecta la proteína RB1. Cuando la muestra está etiquetada con anticuerpo específico de la proteína RB1, la proteína RB1 puede detectarse directamente, y cuando la muestra no está etiquetada, puede aplicarse posteriormente una molécula etiquetada que reconoce el anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo secundario o proteína A) para detectar indirectamente la proteína RB1 utilizando la etiqueta de la molécula. Como método de este tipo, puede utilizarse, por ejemplo, un método de inmunohistoquímica (inmunotinción), un método de Western blot, un método ELISA, citometría de flujo, citometría de imagen, radioinmunoensayo, un método de inmunoprecipitación o un método de análisis que utilice una matriz de anticuerpos. Este método también tiene la ventaja de que puede obtenerse inmunohistoquímicamente información adicional, tal como la forma o el estado de distribución de las células cancerosas en un tejido.

[0222]

El tipo, el origen y similares de un anticuerpo utilizado no están particularmente limitados, y es preferible un anticuerpo monoclonal. También puede utilizarse un anticuerpo oligoclonal (mezcla de varios anticuerpos o docenas de anticuerpos) o un anticuerpo policlonal siempre que sea posible detectar la proteína

RB1 con suficiente especificidad. También pueden utilizarse fracciones funcionales de anticuerpos como Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, sc(Fv)2, dsFv y diacuerpos, así como multímeros (por ejemplo, dímeros, trímeros, tetrámeros y polímeros) de estos. Dicho anticuerpo de proteína anti-RB1 puede ser un producto comercializado.

[0223]

La proteína RB1 también puede detectarse por espectrometría de masas (EM). En particular, el análisis mediante un espectrómetro de masas acoplado a cromatografía líquida (LC/MS) es sensible y, por lo tanto, ventajoso. La detección por espectrometría de masas puede realizarse, por ejemplo, etiquetando la muestra de proteína con la proteína, fraccionando la proteína etiquetada, sometiendo la proteína fraccionada a un análisis de masas e identificando la proteína RB1 a partir del valor del análisis de masas. Como etiqueta, puede utilizarse un reactivo de etiquetado isotópico conocido en el estado de la técnica, y puede obtenerse un reactivo de etiquetado apropiado como producto comercializado. El fraccionamiento puede realizarse por un método conocido en el estado de la técnica y, por ejemplo, puede utilizarse una columna de intercambio iónico comercial o similar.

[0224]

Tal como se utiliza en la presente, la amplificación del número de copias del gen CCNE1 puede determinarse en el ensayo de diagnóstico o pronóstico mediante una evaluación del número de copias del gen CCNE1 utilizando una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer (por ejemplo, secuenciador de próxima generación, PCR digital, método CGH de matriz o método FISH).

[0225]

Tal como se utiliza en la presente, el "paciente" puede ser

un ratón, una rata, una cobaya, un mono, un perro, una oveja, un caballo o un ser humano. En la presente invención, el “paciente con cáncer” puede ser no solo aquellos afectados con un cáncer, sino aquellos posiblemente afectados con un cáncer. En una forma de realización específica, un sujeto a tratar o prevenir es un paciente con cáncer en el que no se detecta un aumento del gen CCNE1 en comparación con un control. Además, en una forma de realización específica, el sujeto a tratar o prevenir no es un ratón implantado con OVCAR3. La composición farmacéutica es adecuadamente aplicable a seres humanos.

[0226]

La “muestra biológica derivada de un paciente con cáncer”, tal como se utiliza en la presente, no está particularmente limitada siempre que sea una muestra biológica que permita detectar la presencia o ausencia de la mutación del gen RB1 o la presencia o ausencia de la disminución de la expresión de un gen o proteína RB1, y un material de muestra como un material de muestra de biopsia de cáncer, sangre, orina, fluido de cavidad corporal o ADN circulante derivado de células tumorales (ADN tumoral circulante: ctADN). La muestra biológica derivada del paciente con cáncer puede ser un extracto proteico o un extracto de ácido nucleico obtenido a partir del material de muestra (por ejemplo, un extracto de ARNm, o una preparación de ADNc o una preparación de ARNc preparada a partir de un extracto de ARNm). La “muestra biológica”, tal como se utiliza en la presente, incluye muestras derivadas de pacientes con cáncer y muestras derivadas de cultivos celulares de cáncer.

[0227]

La mutación del gen RB1 puede incluir mutaciones que causan la inserción, deleción o adición de al menos un residuo de aminoácido, o la sustitución de un residuo de aminoácido existente

en la proteína RB1 de tipo salvaje. La mutación del gen RB1 puede ser una mutación sin sentido, una mutación de cambio de marco, una mutación de sitio de empalme, una deleción heterocigota o una deleción homocigota. La mutación del gen RB1 es preferentemente una mutación que disminuye la función de RB1. La "mutación que disminuye la función de RB1" puede confirmarse, por ejemplo, por Internet <URL: https://www.oncokb.org/gene/RB1> [buscado el 20 de febrero de 2023].

[0228]

Una secuencia de nucleótidos de ADN típica (ADNc) de un gen RB1 humano de tipo salvaje se establece como SEQ ID NO: 1 (número de referencia del NCBI: NM_000321.3), y una secuencia de aminoácidos típica de un gen RB1 humano de tipo salvaje se establece como SEQ ID NO: 2 (número de referencia del NCBI: NP_000312.2). En el caso del gen RB1 humano, la mutación del gen RB1 significa que la secuencia de nucleótidos es una secuencia de nucleótidos diferente de la secuencia genómica de RB1 humano descrita desde las posiciones 48.303.751 a 48.481.890 en el número de referencia NCBI NC_13.11, significa que la secuencia de nucleótidos es una secuencia de nucleótidos diferente de la secuencia de nucleótidos de RB1 humano descrita desde las posiciones 4921 a 5161 en el número de referencia NCBI. NG_9009.1, o incluye una mutación que produce una secuencia de aminoácidos diferente de la secuencia de aminoácidos de la proteína RB1 humana descrita en SEQ ID NO: 2. La mutación es capaz de producir al menos una de las siguientes (1) a (5). Cabe destacar que las secuencias pueden presentar diferencias individuales en función del polimorfismo y similares, incluso en RB1 sin mutación.

(1) El codón correspondiente al residuo de serina (S) en la posición 82 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 se

sustituye por un codón de parada,

(2) el codón correspondiente al residuo de arginina (R) en la posición 467 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 se sustituye por un codón de parada,

(3) en el codón correspondiente al residuo de aminoácido en la posición 182 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID No: 2, se inserta o elimina al menos una base, se forma un nuevo marco de lectura que comienza a partir de un residuo de isoleucina (I), y el tercer marco de lectura a partir de este es un codón de parada,

(4) el residuo de ácido glutámico (E) en la posición 837 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 se sustituye por un residuo de lisina (K), y una parte del gen RB1 se suprime homocigóticamente, y

(5) el residuo de glicina (G) en la posición 449 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 se sustituye por un residuo de ácido glutámico (E), y una parte del gen RB1 se suprime homocigóticamente.

[0229]

Tal como se utiliza en la presente, la disminución de la expresión de un gen o proteína RB1 incluye una disminución de la expresión génica a través de la metilación del gen o micro ARN RB1.

[0230]

La composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento o la prevención del cáncer, y es particularmente adecuada para el tratamiento o la prevención del cáncer en un paciente en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o cáncer en un paciente en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1. La composición farmacéutica de

la presente invención puede utilizarse sola o en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0231]

En una forma de realización específica, el cáncer es de pulmón. La composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para el tratamiento o la prevención del cáncer, y especialmente más adecuada para el tratamiento o la prevención del cáncer de pulmón.

[0232]

En un aspecto, los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos pueden utilizarse como el inhibidor de MYT1.

[0233]

La composición farmacéutica que contiene los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos (el primer ingrediente) como ingrediente activo (en lo sucesivo, también denominada "composición farmacéutica de la presente invención") puede utilizarse en combinación con un agente quimioterapéutico (el segundo ingrediente). En una forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se administra simultáneamente o por separado con el agente quimioterapéutico. En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención se administra como un agente compuesto con el agente quimioterapéutico.

[0234]

El agente quimioterapéutico es una sustancia con actividad anticancerígena (también denominada actividad antitumoral). El agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, un antimetabolito.

[0235]

Un antimetabolito es una sustancia con una estructura química similar a la de un metabolito (por ejemplo, el ácido fólico) que compite con el mecanismo metabólico de un organismo o lo inhibe. Ejemplos de antimetabolito incluyen los antifolatos.

[0236]

Un antifolato es una sustancia que inhibe la síntesis de ADN al suprimir o inhibir la acción de la enzima que reduce el ácido fólico a ácido fólico activo, esencial para la biosíntesis de ácidos nucleicos. Ejemplos de antifolato incluyen metotrexato y pemetrexed. El antifolato es más preferentemente pemetrexed.

[0237]

En la presente forma de realización, la combinación preferida del inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico es tal que el inhibidor de MYT1 son los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos, y el agente quimioterapéutico es pemetrexed.

[0238]

La dosis de los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos es preferentemente de 0,001 a 50 mg al día por kg de peso corporal del sujeto que recibe la administración (0,001 a 50 mg/kg/día), más preferentemente de 0,001 a 20 mg/kg/día, y más preferentemente de 0,002 a 10 mg/kg/día. Cuando la dosis de los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos se encuentra dentro del rango, el efecto de tratamiento o prevención del cáncer se potencia aún más. La frecuencia de dosificación de los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos puede ser, por ejemplo, una vez a la semana o más, dos veces a la semana, una vez al día, o dos veces al día.

[0239]

La dosis del agente quimioterapéutico es preferentemente de 0,005 a 300 mg al día por kg de peso corporal del sujeto que recibe la administración (0,005 a 300 mg/kg/día), más preferentemente de 0,01 a 250 mg/kg/día, y aún más preferentemente de 0,02 a 200 mg/kg/día. Cuando la dosis del agente quimioterapéutico se sitúa dentro del rango, el efecto de tratamiento o prevención del cáncer se potencia aún más. La frecuencia de dosificación del agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, una vez a la semana o más, dos veces a la semana, una vez al día o dos veces al día.

[0240]

Las dosis de los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos (el primer ingrediente) y el agente quimioterapéutico (el segundo ingrediente) son preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,0001 a 50 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,005 a 300 mg/kg/día, y más preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,01 a 250 mg/kg/día. 005 a 300 mg/kg/día, más preferentemente de forma que el primer ingrediente sea de 0,001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,01 a 250 mg/kg/día, y aún más preferentemente de forma que el primer ingrediente sea de 0,002 a 10 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,02 a 200 mg/kg/día por kg de peso corporal del sujeto que recibe la administración. Cuando las dosis del primer ingrediente y del segundo ingrediente se encuentran dentro del rango, el efecto de tratamiento o prevención del cáncer se potencia aún más.

[0241]

En la presente invención, los ejemplos de métodos de administración incluyen la administración oral, rectal, parenteral

(intravenosa, intramuscular, subcutánea, absorción percutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical o local (inyecciones, gotas, polvos, pomadas, geles o cremas), y por inhalación (aerosol bucal o nasal). Ejemplos de formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, píldoras, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales envasadas en recipientes adaptados para su subdivisión en dosis individuales. Las formas de dosificación pueden adaptarse a diversos métodos de administración, incluidas las formulaciones de liberación controlada, tales como implantes subcutáneos.

[0242]

El primer ingrediente puede administrarse mediante, por ejemplo, cualquiera de los métodos de administración anteriores, y el segundo ingrediente puede administrarse mediante, por ejemplo, el mismo método de administración que el primer ingrediente o un método de administración diferente del primer ingrediente. El intervalo de dosificación entre el primer ingrediente y el segundo ingrediente puede ser, por ejemplo, un intervalo de 0 días a 14 días, un intervalo de 0 días a 10 días, o un intervalo de 0 días a 7 días. El intervalo de dosificación puede determinarse utilizando como criterios, por ejemplo, AUC, Cmáx, Tmáx, la vida media de eliminación y el estado de salud del sujeto. Por ejemplo, el primer ingrediente puede administrarse por vía oral (comprimidos, cápsulas o similares) y el segundo ingrediente puede administrarse en gotas. Por ejemplo, tanto el primer ingrediente como el segundo pueden administrarse por vía oral (comprimidos, cápsulas o similares). Por ejemplo, el primer ingrediente puede administrarse en forma de gotas y el segundo ingrediente puede administrarse por vía oral (comprimidos, cápsulas o similares). Por ejemplo, tanto el primer

ingrediente como el segundo pueden administrarse en gotas. En tal caso, el primer ingrediente y el segundo ingrediente pueden administrarse a cualquier intervalo, tal como tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez a la semana y una vez cada dos semanas. Más concretamente, tanto el primer ingrediente como el segundo ingrediente pueden administrarse una vez al día y, en este caso, pueden administrarse antes, entre o después de las comidas. Antes, entre o después de las comidas puede ser antes, entre o después del desayuno, la comida, la cena, la cena o la merienda. Cuando el intervalo de dosificación entre el primer ingrediente y el segundo cae dentro de las 24 horas, significa que ambos ingredientes se administran una vez al día. Si es necesario, el primer ingrediente y el segundo ingrediente se administran respectivamente dos veces al día y una vez al día, una vez al día y una vez al día, una vez al día y dos veces al día, una vez al día y una vez cada dos días, una vez al día y una vez cada tres días, una vez al día y una vez cada siete días, tres veces al día y una vez cada siete días, o dos veces al día y una vez cada siete días, en algunos casos. Si es necesario, puede aumentarse o reducirse solo el intervalo de dosificación del segundo ingrediente, y/o puede aumentarse o reducirse solo el intervalo de dosificación del primer ingrediente. La administración del segundo ingrediente puede iniciarse el día de inicio de la administración del primer ingrediente, y el día de inicio de la administración del primer ingrediente y el día de inicio de la administración del segundo ingrediente pueden ser diferentes entre sí. En cuanto a la duración de la administración, el número total de ciclos puede ser de un ciclo o más, o de dos ciclos o más, siendo 7 días un ciclo. Cada ciclo puede realizarse de forma continua o puede preverse un período de descanso. Se puede prever un periodo de descanso en un

curso. Si es necesario, también es posible administrar continuamente solo el primer ingrediente y dejar de administrar el segundo ingrediente en un ciclo, o dejar de administrar solo el primer ingrediente y administrar continuamente el segundo ingrediente. El primer ingrediente y el segundo pueden estar incluidos en el mismo comprimido, cápsula o similar.

[0243]

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente forma de realización puede administrarse, por ejemplo, en combinación con una composición farmacéutica que contenga un inhibidor de MYT1 descrito como "segunda forma de realización relacionada con el tratamiento o la prevención del cáncer" a continuación (administración combinada).

[0244]

Un aspecto de la presente forma de realización es un inhibidor de MYT1 para su uso en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o positividad de la expresión de la proteína RB1 hiperfosforilada.

Un aspecto de la presente forma de realización es un inhibidor de MYT1 para su uso en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1.

[0245]

Otro aspecto de la presente forma de realización es el uso de un inhibidor de MYT1 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del

gen RB1, expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el inhibidor de MYT1 se administra en combinación con un agente quimioterapéutico.

Otro aspecto de la presente forma de realización es el uso de un inhibidor de MYT1 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1 o disminución de la expresión del gen o proteína RB1, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con un agente quimioterapéutico.

[0246]

[Segunda forma de realización relacionada con el tratamiento o la prevención del cáncer].

La segunda forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer de la presente invención es una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en combinación con un inhibidor de MYT1, en donde la composición farmacéutica comprende un agente quimioterapéutico como ingrediente activo.

[0247]

Cada término de la presente memoria descriptiva (por ejemplo, inhibidor de MYT1, agente quimioterapéutico, mutación del gen RB1, método de administración, tipo de cáncer) puede referirse a las definiciones de la “primera forma de realización relacionada con el tratamiento o la prevención del cáncer”. En la presente memoria descriptiva, un cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, expresión disminuida del gen o proteína RB1 puede ser un cáncer en un paciente

en el que se ha producido positividad de la mutación del gen RB1 o expresión disminuida del gen o proteína RB1. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente forma de realización puede administrarse, por ejemplo, en combinación con la composición farmacéutica que contiene el inhibidor de MYT1 descrita como la "primera forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer" (administración combinada).

[0248]

En una forma de realización específica, la composición farmacéutica contiene el agente quimioterapéutico (el segundo ingrediente) como ingrediente activo. La composición farmacéutica que contiene el agente quimioterapéutico como ingrediente activo se utiliza en combinación con el inhibidor de MYT1 (el primer ingrediente). En una forma de realización, la composición farmacéutica que contiene el agente quimioterapéutico se administra simultáneamente o por separado con el inhibidor de MYT1. En otra forma de realización, la composición farmacéutica que contiene el agente quimioterapéutico se administra como un agente compuesto con el inhibidor de MYT1.

[0249]

En la presente forma de realización, la combinación preferida del inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico es tal que el inhibidor de MYT1 son los compuestos representados por las fórmulas (1) a (3) de la presente invención o sus sales o sus solvatos, y el agente quimioterapéutico es pemetrexed.

[0250]

Las dosis del inhibidor de MYT1 (el primer ingrediente) y del agente quimioterapéutico (el segundo ingrediente) son preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,0001 a 50 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,005 a 300 mg/kg/día,

más preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,01 a 250 mg/kg/día. 001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,01 a 250 mg/kg/día, y más preferentemente de forma que el primer ingrediente sea de 0,002 a 10 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,02 a 200 mg/kg/día por kg de peso corporal del sujeto que recibe la administración. Cuando las dosis del primer ingrediente y del segundo ingrediente se encuentran dentro del rango, el efecto de tratamiento o prevención del cáncer se potencia aún más.

[0251]

Un aspecto de la presente forma de realización es también un agente quimioterapéutico para su uso en combinación con un inhibidor de MYT1 en el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o disminución de la expresión del gen o proteína RB1.

[0252]

Otro aspecto de la presente forma de realización es el uso de un agente quimioterapéutico para producir una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con un inhibidor de MYT1.

[0253]

[Tercera forma de realización relativa al tratamiento o la prevención del cáncer].

La tercera forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer de la presente invención es un método para tratar o prevenir el cáncer en un paciente con cáncer en el que se

ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el método comprende administrar un agente quimioterapéutico y un inhibidor de MYT1 en combinación al paciente con cáncer. Un aspecto de la presente forma de realización es un método para tratar o prevenir el cáncer, el método comprende detectar la positividad de la mutación del gen RB1, o la expresión disminuida del gen o proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero la detecte y administrar un agente quimioterapéutico y un inhibidor de MYT1 en combinación al paciente con cáncer.

[0254]

Las dosis del inhibidor de MYT1 (el primer ingrediente) y del agente quimioterapéutico (el segundo ingrediente) son preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,0001 a 50 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,005 a 300 mg/kg/día, más preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,01 a 250 mg/kg/día. 001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,01 a 250 mg/kg/día, y más preferentemente de forma que el primer ingrediente sea de 0,002 a 10 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,02 a 200 mg/kg/día por kg de peso corporal del sujeto que recibe la administración. Cuando las dosis del primer ingrediente y del segundo ingrediente se encuentran dentro del rango, el efecto de tratamiento o prevención del cáncer se potencia aún más.

[0255]

Cuando se administra la combinación del agente quimioterapéutico y el inhibidor de MYT1, tanto el inhibidor de MYT1 como el agente quimioterapéutico pueden administrarse simultáneamente, o pueden administrarse por separado con un intervalo de dosificación determinado. Las vías de administración

de cada uno de los inhibidores de MYT1 y del agente quimioterapéutico pueden ser iguales o diferentes entre sí. El inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico pueden administrarse en forma de un agente compuesto que contenga el inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico. Es decir, la composición farmacéutica puede contener tanto el inhibidor de MYT1 como el agente quimioterapéutico.

[0256]

[Cuarta forma de realización relativa al tratamiento o la prevención del cáncer].

La cuarta forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer de la presente invención es un método para suprimir el crecimiento de células cancerosas en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en donde el método comprende poner en contacto un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico con las células cancerosas. Un aspecto de la presente forma de realización es un método para suprimir el crecimiento de células cancerosas, el método comprende detectar la positividad de la mutación del gen RB1, o la disminución de la expresión del gen o proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero la detecte; y poner en contacto un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico con las células cancerosas.

[0257]

El método de acuerdo con la presente forma de realización comprende cualquier forma de *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*. Por ejemplo, el sujeto en el que se detecta la positividad de la mutación del gen RB1 o una disminución de la expresión de un gen o proteína RB1 puede ser un animal en el que se detecta la positividad

de la mutación del gen RB1 o una disminución de la expresión de un gen o proteína RB1. Ejemplos de especies animales incluyen ratones, ratas, cobayas, monos, perros, ovejas, caballos o seres humanos. En el caso *in vivo*, el crecimiento de las células cancerosas puede suprimirse al administrar el inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico al sujeto mencionado. En el caso *in vitro*, el crecimiento de las células cancerosas puede suprimirse al añadir el inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico al sistema que contiene células cancerosas obtenidas del sujeto mencionado. En el caso *ex vivo*, el crecimiento de las células cancerosas puede suprimirse al recolectar un órgano que contenga células cancerosas (por ejemplo, pulmón en el caso de cáncer de pulmón) del sujeto, y administrar el inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico al órgano. Las dosis del primer ingrediente (inhibidor de MYT1) y del segundo ingrediente (agente quimioterapéutico) pueden establecerse adecuadamente en función de la cantidad de células cancerosas y de los tipos de inhibidor de MYT1 y de agente quimioterapéutico que vayan a utilizarse.

[0258]

[Quinta forma de realización relativa al tratamiento o la prevención del cáncer].

La quinta forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer de la presente invención es un método para mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con un agente quimioterapéutico, en donde el cáncer es

un cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, disminución de la expresión del gen o proteína RB1, o positividad de la expresión de la proteína RB1 hiperfosforilada, en donde el método comprende administrar un inhibidor de MYT1 junto con el agente quimioterapéutico al paciente

con cáncer. Un aspecto de la presente forma de realización es un método para mejorar la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con un agente quimioterapéutico, en donde el método comprende detectar la positividad de la mutación del gen RB1, o la expresión disminuida del gen o proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero la detecte; y administrar un inhibidor de MYT1 junto con el agente quimioterapéutico al paciente con cáncer.

[0259]

En el tratamiento del cáncer de un paciente en el que se detecta positividad de la mutación del gen RB1 o una disminución de la expresión de un gen o proteína RB1, el método de acuerdo con la presente forma de realización comprende administrar al paciente el agente quimioterapéutico en combinación con el inhibidor de MYT1. La eficacia del tratamiento del cáncer mediante el agente quimioterapéutico puede mejorarse administrando el agente quimioterapéutico en combinación con el inhibidor de MYT1.

[0260]

Cuando el inhibidor de MYT1 se administra al paciente con cáncer junto con el agente quimioterapéutico, tanto el inhibidor de MYT1 como el agente quimioterapéutico pueden administrarse simultáneamente, o pueden administrarse por separado con un intervalo de dosificación determinado. Las vías de administración de cada uno de los inhibidores de MYT1 y del agente quimioterapéutico pueden ser iguales o diferentes entre sí. El inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico pueden administrarse en forma de un agente compuesto que contenga el inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico. Incluso en un paciente en el que el efecto terapéutico de un agente quimioterapéutico existente es insuficiente, el agente

quimioterapéutico puede mostrar una eficacia terapéutica suficiente al combinarse con el inhibidor de MYT1.

[0261]

Las dosis del inhibidor de MYT1 (el primer ingrediente) y del agente quimioterapéutico (el segundo ingrediente) son preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,0001 a 50 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,005 a 300 mg/kg/día, más preferentemente tales que el primer ingrediente es de 0,001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente es de 0,01 a 250 mg/kg/día. 001 a 20 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,01 a 250 mg/kg/día, y más preferentemente de forma que el primer ingrediente sea de 0,002 a 10 mg/kg/día y el segundo ingrediente de 0,02 a 200 mg/kg/día por kg de peso corporal del sujeto que recibe la administración. Cuando las dosis del primer ingrediente y del segundo ingrediente se encuentran dentro del rango, el efecto de tratamiento o prevención del cáncer se potencia aún más.

[0262]

[Sexta forma de realización relativa al tratamiento o la prevención del cáncer].

La sexta forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer de la presente invención es un método para predecir la capacidad de respuesta al tratamiento del cáncer con una combinación de un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico, en donde el método comprende detectar la presencia o ausencia de mutación del gen RB1, o la presencia o ausencia de expresión disminuida del gen o proteína RB1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer, o permitir que un tercero lo detecte; y determinar que el paciente responde al tratamiento del cáncer con una combinación de un inhibidor de MYT1 y un quimioterapéutico cuando la mutación del gen RB1 es

positiva, o cuando la expresión del gen o proteína RB1 está disminuida, o cuando la expresión de la proteína RB1 hiperfosforilada es positiva.

[0263]

En el método de acuerdo con la presente forma de realización, cuando la presencia o ausencia de una mutación del gen RB1 o la presencia o ausencia de una disminución en la expresión de un gen o proteína RB1 se detecta o es detectada por una tercera persona, y la mutación del gen RB1 es positiva o la expresión del gen o proteína RB1 está disminuida en células cancerosas recolectadas de un paciente con cáncer que es un sujeto a tratar, se determina que el paciente con cáncer tiene capacidad de respuesta (eficacia) al tratamiento en el que se administra la combinación del inhibidor de MYT1 y el agente quimioterapéutico.

[0264]

De acuerdo con el método de acuerdo con la presente forma de realización, incluso en un paciente en el que la eficacia terapéutica de los agentes quimioterapéuticos existentes es insuficiente, siempre que el paciente con cáncer sea un paciente en el que la mutación del gen RB1 es positiva o la expresión del gen o proteína RB1 está disminuida, se puede determinar que el agente quimioterapéutico tiene eficacia terapéutica al administrar el agente quimioterapéutico en combinación con el inhibidor de MYT1. Como resultado, es posible presentar por adelantado una quimioterapia eficaz a un paciente con cáncer que no podría obtener un efecto terapéutico suficiente solo a partir de los agentes quimioterapéuticos existentes.

[0265]

La detección de la mutación del gen RB1, o la disminución de la expresión de un gen o proteína RB1 en células cancerosas puede

realizarse mediante un método bien conocido por las personas del oficio de nivel medio. Ejemplos de estos incluyen un método de secuenciación directa, un método de PCR, un método de genotipado TaqMan y un método de secuenciación de próxima generación.

[0266]

Un aspecto de la presente forma de realización es también un método para seleccionar un paciente con cáncer para el que es más eficaz la administración de una combinación de un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico. El método comprende detectar o permitir que una tercera persona detecte la presencia o ausencia de una mutación del gen RB1 o la presencia o ausencia de una disminución en la expresión de un gen o proteína RB1, en células cancerosas derivadas del paciente con cáncer, y determinar al paciente con cáncer como un paciente con cáncer para el que la administración de la combinación de un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico es más eficaz, basado en la presencia de la mutación.

[0267]

Otro aspecto de la presente forma de realización es también un método para diagnosticar a un paciente de cáncer específico que la administración de una combinación de un inhibidor de MYT1 y un agente quimioterapéutico es más eficaz para el tratamiento del cáncer en comparación con la administración del agente quimioterapéutico solo. El método comprende detectar o permitir que una tercera persona detecte la presencia o ausencia de una mutación del gen RB1 o la presencia o ausencia de una disminución en la expresión de un gen o proteína RB1, en células cancerosas derivadas del paciente de cáncer, y determinar al paciente de cáncer como un paciente de cáncer para el que la administración de la combinación de un inhibidor de MYT1 y un agente

quimioterapéutico es más eficaz, basado en la presencia de la mutación.

[0268]

[Séptima forma de realización relacionada con el tratamiento o la prevención del cáncer].

La séptima forma de realización relativa al tratamiento o prevención del cáncer de la presente invención es un método de cribado para un compuesto eficaz para el tratamiento o prevención del cáncer en un paciente con cáncer en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, el método comprende medir la actividad inhibidora de MYT1 de un compuesto candidato; y seleccionar un compuesto candidato que tenga actividad inhibidora de MYT1 como compuesto eficaz para el tratamiento del cáncer.

[0269]

El método de acuerdo con la presente forma de realización comprende medir la actividad inhibidora de MYT1 de un compuesto candidato, y seleccionar el compuesto candidato como el compuesto eficaz para el tratamiento del cáncer cuando el compuesto candidato tiene la actividad inhibidora de MYT1.

[0270]

En la presente invención, el inhibidor de MYT1 significa una sustancia capaz de neutralizar, bloquear, inhibir, reducir o prevenir directa o indirectamente la actividad de MYT1. Ejemplos de la actividad de la proteína MYT1 incluyen la actividad treonina quinasa o la actividad tirosina quinasa.

La inhibición de la actividad treonina quinasa o tirosina quinasa de MYT1 por el compuesto puede confirmarse, por ejemplo, tratando una muestra estándar de proteína MYT1 purificada con el compuesto de ensayo, añadiendo ATP y utilizando el grado de

hidrólisis de ATP como criterio. El grado de hidrólisis de ATP puede evaluarse utilizando Kinase-Glo (fabricado por Promega) o ADP-Glo (fabricado por Promega) (Literatura no relacionada con patentes 8). Cuando el compuesto de ensayo inhibe la actividad treonina quinasa o tirosina quinasa de MYT1, se confirma una disminución de la hidrólisis de ATP, en comparación con el control (por ejemplo, el grado de hidrólisis de ATP por MYT1 que no se trata con el compuesto de ensayo).

[0271]

La inhibición de la actividad treonina quinasa de la proteína MYT1 por el compuesto puede confirmarse, por ejemplo, tratando una muestra estándar de proteína MYT1 purificada con el compuesto de ensayo, añadiendo CDK1 que es un sustrato de MYT1, y utilizando como criterio el grado de fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1. El grado de fosforilación en la posición puede evaluarse mediante un método de Western blot utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente la fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1 (fabricado por Abcam plc), un método ELISA utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente CDK1 y el anticuerpo que reconoce específicamente la fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1, o un método AlphaLISA que utiliza el anticuerpo que reconoce específicamente CDK1 y el anticuerpo que reconoce específicamente la fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1 (fabricado por PerkinElmer, Inc.). Cuando la actividad treonina quinasa de MYT1 es inhibida por el compuesto de ensayo, se confirma una disminución de la fosforilación, en comparación con el control (por ejemplo, el grado de fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1 por MYT1 que no se trata con el compuesto de ensayo).

[0272]

La inhibición de la actividad treonina quinasa de MYT1 por el

compuesto puede confirmarse, por ejemplo, utilizando como criterio el grado de fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1, que es la proteína sustrato de la actividad treonina quinasa de MYT1, en un lisado de una célula tratada con el compuesto de ensayo. El grado de fosforilación en la posición puede evaluarse mediante un método de Western blot utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente la fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1 (fabricado por Abcam plc), un método ELISA que utiliza un anticuerpo que reconoce específicamente CDK1 y el anticuerpo que reconoce específicamente la fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1, o un método AlphaLISA que utiliza el anticuerpo que reconoce específicamente CDK1 y el anticuerpo que reconoce específicamente la fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1 (fabricado por PerkinElmer, Inc.) (Literatura no relacionada con patentes 8). Cuando la actividad treonina quinasa de MYT1 es inhibida por el compuesto de ensayo, se confirma una disminución de la fosforilación, en comparación con el control (por ejemplo, el grado de fosforilación de Thr en la posición 14 de CDK1 en un lisado de una célula que no se trata con el compuesto de ensayo).

[0273]

La inhibición de la expresión de MYT1 por el compuesto puede confirmarse, por ejemplo, detectando una disminución de la expresión de MYT1 en una célula tratada con el compuesto de ensayo. Los ejemplos del método para detectar una disminución en la expresión de MYT1 incluyen un método en el que normalmente, el nivel de expresión de MYT1 se detecta a nivel transcripcional o a nivel traslacional, y se compara con un control (por ejemplo, nivel de expresión en una célula que no se trata con el compuesto de ensayo) para confirmar que el nivel de expresión es inferior al control.

[0274]

En el método para detectar el nivel de expresión de MYT1 a nivel transcripcional, primero se prepara ARN o ADNc a partir de una célula tratada con el compuesto de ensayo. El método para extraer el ARN de la célula no está particularmente limitado, y puede seleccionarse y utilizarse adecuadamente un método conocido. Ejemplos de estos incluyen métodos de extracción que usan fenol y una sal caotrópica (más específicamente, métodos de extracción que usan un kit comercialmente disponible como TRIzol (fabricado por Invitrogen Corporation) o ISOGEN (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), y métodos que usan otro kit comercialmente disponible como TRIzol (fabricado por Invitrogen Corporation) o ISOGEN (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y métodos que usan otro kit disponible en el mercado (por ejemplo, RNAPrep Total RNA Extraction Kit (fabricado por Beckman Coulter Inc.), RNeasy Mini (fabricado por QIAGEN N.V.) o RNA Extraction Kit (fabricado por Pharmacia Biotech, Inc.)). Además, la transcriptasa inversa utilizada para la preparación de ADNc a partir de ARN extraído no está particularmente limitada, y ejemplos de esta incluyen transcriptasas inversas derivadas de retrovirus como RAV (virus asociado a Rous) y AMV (virus de la mieloblastosis aviar), y transcriptasas inversas derivadas de retrovirus de ratón como MMLV (virus de la leucemia murina de Moloney).

[0275]

Posteriormente, se utiliza un cebador oligonucleotídico o una sonda oligonucleotídica para una reacción de amplificación o una reacción de hibridación, y se detecta un producto amplificado o un producto híbrido de estos. Como tal método, por ejemplo, se puede utilizar un método RT-PCR, un método Northern blot, un método dot blot, un método de matriz de ADN, un método de hibridación *in situ*,

un método de ensayo de protección de ARNasa, mRAN-seq, o similares. Las personas del oficio de nivel medio pueden diseñar un cebador oligonucleotídico o una sonda oligonucleotídica adecuada para cada método de manera convencional sobre la base de una secuencia de nucleótidos de ADNc para MYT1.

[0276]

En el método para detectar el nivel de expresión de MYT1 a nivel traslacional, primero se prepara una muestra de proteína a partir de una célula tratada con el compuesto de ensayo. Posteriormente, utilizando un anticuerpo específico de la proteína MYT1, se lleva a cabo una reacción antígeno-anticuerpo y se detecta la proteína MYT1. En dicho método de detección de proteínas utilizando un anticuerpo, por ejemplo, se añade un anticuerpo específico de la proteína MYT1 a la muestra de proteína para llevar a cabo una reacción antígeno-anticuerpo, y se detecta la unión del anticuerpo a la proteína MYT1. Cuando la muestra está marcada con anticuerpo específico de la proteína MYT1, la proteína MYT1 puede detectarse directamente, y cuando la muestra no está marcada, puede aplicarse además una molécula marcada que reconoce el anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo secundario o proteína A) para detectar indirectamente la proteína MYT1 utilizando la etiqueta de la molécula. Como tal método, por ejemplo, se puede utilizar un método de inmunohistoquímica (inmunotinción), un método de Western blotting, un método ELISA, citometría de flujo, citometría de imagen, radioinmunoensayo, un método de inmunoprecipitación o un método de análisis que usa una matriz de anticuerpos.

[0277]

El tipo, el origen y similares de un anticuerpo utilizado no están particularmente limitados, y es preferible un anticuerpo monoclonal. También puede utilizarse un anticuerpo oligoclonal

(mezcla de varios anticuerpos o docenas de anticuerpos) o un anticuerpo policlonal siempre que sea posible detectar la proteína MYT1 con suficiente especificidad. También pueden utilizarse fracciones funcionales de anticuerpos como Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, sc(Fv)2, dsFv y diacuerpos, así como multímeros (por ejemplo, dímeros, trímeros, tetrámeros y polímeros) de estos. Dicho anticuerpo contra la proteína MYT1 puede ser un producto comercializado.

[0278]

La proteína MYT1 también puede detectarse por espectrometría de masas (EM). En particular, el análisis mediante un espectrómetro de masas acoplado a cromatografía líquida (LC/MS) es sensible y, por lo tanto, ventajoso. La detección por espectrometría de masas puede realizarse, por ejemplo, al etiquetar la muestra de proteína con la proteína, fraccionar la proteína etiquetada, someter la proteína fraccionada a análisis de masas e identificar la proteína MYT1 a partir del valor del análisis de masas. Como etiqueta, puede utilizarse un reactivo de etiquetado isotópico conocido en el estado de la técnica y puede obtenerse un reactivo de etiquetado apropiado como producto comercializado. El fraccionamiento puede realizarse por un método conocido en el estado de la técnica y, por ejemplo, puede utilizarse una columna de intercambio iónico comercial o similar.

[0279]

Como se usa en la presente, el término "que tiene actividad inhibidora de MYT1" significa que la actividad de MYT1 se reduce *in vitro*, en un sistema de cultivo celular o en animales, y por ejemplo, la actividad inhibidora $IC_{50}$ de MYT1 medida es preferentemente 10 µM o menos, 5 µM o menos, o 1 µM o menos. Es más preferible un compuesto que tenga una actividad inhibidora de

MYT1 ($IC_{50}$) de 100 nM o menos, 10 nM o menos, 3 nM o menos, 100 pM o menos, o 10 pM o menos. Es más preferible un compuesto que tenga una actividad inhibidora de MYT1 ($IC_{50}$) de 1 nM a 1 μM, de 1 nM a 750 nM, de 1 nM a 500 nM, o de 1 nM a 250 nM. Es particularmente preferible un compuesto que tenga una actividad inhibidora de MYT1 ($IC_{50}$) de menos de 20 nM, o de 1 nM a 20 nM. Un compuesto que tiene una actividad inhibidora de MYT1 mayor (que tiene una $IC_{50}$ menor) puede seleccionarse como el compuesto más eficaz para el tratamiento o la prevención del cáncer en un paciente en el que se detecta positividad de la mutación del gen RB1 o una disminución de la expresión de un gen o proteína RB1.

[0280]

La eficacia terapéutica del compuesto seleccionado por el método de acuerdo con la presente forma de realización se potencia aún más utilizando el compuesto en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento del cáncer en un paciente en el que se detecta positividad de la mutación del gen RB1 o una disminución de la expresión de un gen o proteína RB1.

[Ejemplos]

[0281]

En lo sucesivo, la presente divulgación se describirá con más detalle basado en los Ejemplos, pero la presente divulgación no se limita a los siguientes Ejemplos.

[0282]

Los análisis de RMN se llevaron a cabo con el AVANCE III HD400 (400 MHz) fabricado por BRUKER. Los datos de RMN se mostraron en ppm (partes por millón) (δ), y se referían a las señales de bloqueo de deuterio de los solventes de la muestra.

[0283]

Los datos del espectro de masas se obtuvieron utilizando un

detector de masas cuadrupolar simple (LCMS-2020) equipado con una cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (Nexera UC) fabricada por SHIMADZU CORPORATION, y un detector de masas cuadrupolar simple (SQD o SQD2) equipado con una cromatografía líquida de ultra alto rendimiento Acquity (UPLC o UPLC I-Class) fabricada por Waters Corporation.

[0284]

El análisis por cromatografía líquida de alta resolución se llevó a cabo utilizando cualquiera de las condiciones de análisis A a W descritas en las siguientes tabla 1 y tabla 2. En las siguientes tabla 1 y tabla 2, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "FA" significa ácido fórmico, "AA" significa acetato de amonio, y "AC" significa hidrogenocarbonato de amonio.

[0285]

[Tabla 1]

| Condiciones de análisis | Aparatos | Columna | Temperatura de la columna | Longitud de onda detecta (PDA) |
|---|---|---|---|---|
| A | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_1$8 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| B | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_1$8 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| C | Acquity SQD/SQD2 | ACQUITY UPLC BEH Phenil 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 1,7µm | 35 °C | 210-400 nm |
| D | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_1$8 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| E | Acquity SQD/SQD2 | ACQUITY UPLC BEH Phenil 2,1 mm I.D. x 50 mm | 35 °C | 210-400 nm |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | L, 1,7µm | | |
| F | Nexera UC LCMS-2020 | Ascentis Express $C_18$ 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| G | Acquity SQD/SQD2 | Xselect CSH $C_18$ 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,5 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| H | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_18$ 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 5µm | 35 °C | 210-400 nm |
| I | Nexera UC LCMS-2020 | Kinetex EVO $C_18$ 2,1mm I.D. x 50mm, 2,6µm | 35 °C | 210-400 nm |
| J | Acquity SQD/SQD2 | YMC Triart $C_18$ 3 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm | 30 °C | 190-400 nm |
| K | Acquity SQD/SQD2 | YMC Triart $C_18$ 3 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm | 30 °C | 190-400 nm |
| L | Acquity SQD/SQD2 | YMC Triart $C_18$ 3 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm | 30 °C | 190-400 nm |
| M | Acquity SQD/SQD2 | YMC Triart $C_18$ 3 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm | 30 °C | 190-400 nm |
| N | Acquity SQD/SQD2 | Waters X-Bridge $C_18$ 3 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm | 30 °C | 190-400 nm |
| O | Acquity SQD/SQD2 | Waters X-Bridge $C_18$ 3 mm I.D. x 50 mm L, 5 µm | 30 °C | 210-400 nm |
| P | Acquity SQD/SQD2 | CHIRALCEL OZ-H 4,6 mm I.D. x 250 mm, 5µm | 25 °C | 300 nm |
| Q | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_18$ 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| R | Nexera | YMC Triart $C_18$ | 40 °C | 190-400 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | UC LCMS-2020 | 3 mm I.D. x 50 mm L, 2,5 µm | | nm |
| S | Nexera UC LCMS-2020 | HALO 90A $C_1$8 3 mm I.D. x 30 mm L, 2,0 µm | 40 °C | 190-400 nm |
| T | Nexera UC LCMS-2020 | Shim-pack XR ODS-$C_1$8 3,0 mm I.D. x 50 mm L, 2,2 µm | 40 °C | 190-400 nm |
| U | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_1$8 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| V | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_1$8 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| W | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express $C_1$8 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| X | Acquity QDa | Acquity UPLC HSS T3 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 1,8µm | 40 °C | 210-400 nm |
| Y | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express RP amida 2,1 mm I.D. x 50 mm L, 2,7 µm | 35 °C | 210-400 nm |
| Z | Acquity SQD/SQD2 | YMC Triart $C_1$8 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 µm | 30℃ | 190-400 nm |

[0286]

[Tabla 2]

| Condiciones de análisis | Fase móvil | Tiempo posinyección (min) | Fase móvil A)/B) | Velocidad de flujo (ml/min) |
|---|---|---|---|---|
| A | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$ B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-1,0 1,0-1,4 | 5/95 → 100/0 100/0 | 1,00 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0–1,0<br>1,0–1,4 | 5/95 →<br>100/0<br>100/0 | 1,00 |
| C | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0–3,0<br>3,0–3,6 | 20/80 →<br>100/0<br>100/0 | 1,00 |
| D | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0–4,5<br>4,5–5,0 | 5/95 →<br>100/0<br>100/0 | 1,00 |
| E | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0–3,0<br>3,0–3,2<br>3,2–3,6<br>3,6–5,0 | 5/95 →<br>67/33<br>67/33 →<br>100/0<br>100/0 →<br>100/0<br>99/1 → 95/5 | 1,00 |
| F | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0–1,5<br>1,5–2,0 | 5/95 →<br>100/0<br>100/0 →<br>100/0 | 1,00 |
| G | A) MeOH<br>B) 10 mM AC/$H_2O$ | 0–0,5<br>0,5–2,5<br>2,5–3,0 | 5/95 →<br>100/0<br>100/0 →<br>100/0<br>100/0 →<br>5/95 | 1,00 |
| H | A) MeOH<br>B) 10 mM AA/$H_2O$ | 0–1,0<br>1,0–1,4 | 5/95 → 100<br>100/0 | 1,00 |
| I | A) $CH_3CN$<br>B) 10mM AC/$H_2O$ | 0–1,5<br>1,5–2,0 | 5/95 → 95/5<br>95/5 | 1,00 |
| J | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0–1,0<br>1,0–1,5<br>1,5–4,5<br>4,5–5,0<br>5,0–6,0 | 10/90 →<br>10/90<br>10/90 →<br>30/70<br>30/70 → | 1,27 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 70/30<br>70/30 →<br>90/10<br>90/10 →<br>90/10 | |
| K | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-4,0<br>4,0-5,0<br>5,0-6,0 | 10/90 →<br>10/90<br>10/90 →<br>60/40<br>60/40 →<br>99/1<br>99/1 → 99/1 | 1,27 |
| L | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,5<br>1,5-4,5<br>4,5-5,0<br>5,0-6,0 | 10/90 →<br>10/90<br>10/90 →<br>30/70<br>30/70 →<br>70/30<br>70/30 →<br>90/10<br>90/10 →<br>90/10 | 1,27 |
| M | A) MeOH<br>B) 10mM AC/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,5<br>1,5-4,5<br>4,5-5,0<br>5,0-6,0 | 10/90 →<br>10/90<br>10/90 →<br>30/70<br>30/70 →<br>70/30<br>70/30 →<br>90/10<br>90/10 →<br>90/10 | 1,27 |
| N | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,5<br>1,5-4,5<br>4,5-5,0<br>5,0-6,0 | 10/90 →<br>10/90<br>10/90 →<br>30/70<br>30/70 →<br>70/30<br>70/30 →<br>90/10 | 1,27 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 90/10 → 90/10 | |
| O | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-4,0<br>4,0-5,0<br>5,0-6,0 | 10/90 → 10/90<br>10/90 → 60/40<br>60/40 → 99/1<br>99/1 → 99/1 | 1,27 |
| P | A) Hexano<br>B) EtOH | 0-10 | 50/50 | 1,00 |
| Q | A) 0,05 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % FA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,4 | 5/95 → 100/0<br>100/0 | 1,00 |
| R | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-0,01<br>0,01-1,10<br>1,10-1,70<br>1,70-1,75<br>1,75-2,00 | 5/95 → 5/95<br>5/95 → 95/5<br>95/5 → 95/5<br>95/5 → 5/95<br>5/95 → 5/95 | 1,20 |
| S | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-0,01<br>0,01-0,70<br>0,70-1,10<br>1,10-1,12<br>1,12-1,20 | 5/95 → 5/95<br>5/95 → 100/0<br>100/0 → 100/0<br>100/0 → 5/95<br>5/95 → 5/95 | 1,50 |
| T | A) 0,05 % TFA/$CH_3CN$<br>B) 0,05 % TFA/$H_2O$ | 0-0,01<br>0,01-1,00<br>1,00-1,55<br>1,55-1,65<br>1,65-1,80 | 5/95 → 5/95<br>5/95 → 95/5<br>95/5 → 95/5<br>95/5 → 5/9<br>5/95 → 5/95 | 1,20 |
| U | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,4 | 50/50 → 100/0<br>100/0 | 1,00 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| V | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,4 | 40/60 →<br>100/0<br>100/0 | 1,00 |
| W | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-1,0<br>1,0-1,4 | 20/80 →<br>100/0<br>100/0 | 1,00 |
| X | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-5,0<br>5,0-7,0<br>7,0-7,1<br>7,1-9,1 | 100/0 →<br>0/100<br>0/100 →<br>0/100<br>0/100 →<br>100/0<br>100/0 →<br>100/0 | 0,50 |
| Y | A) 0,1 % FA/$CH_3CN$<br>B) 0,1 % FA/$H_2O$ | 0-4,5<br>4,50-5,00<br>5,00-5,01<br>5,01-7,0 | 95/5 →<br>0/100<br>0/100 →<br>0/100<br>0/100 →<br>95/5<br>95/5 → 95/5 | 0,50 |
| Z | A) 0,05 % TFA/CH3CN<br>B) 0,05 % TFA/H2O | 0-1,0<br>1,0-4,0<br>4,0-5,0<br>5,0-6,0<br>6,0-6,2<br>6,2-7,0 | 1/99 → 1/99<br>1/99 →<br>40/60<br>40/60 →<br>90/10<br>90/10 →<br>90/10<br>90/10 →<br>1/99<br>1/99 → 1/99 | 1,27 |

[0287]

La reacción de microondas se llevó a cabo utilizando Initiator fabricado por Biotage. Para la reacción por microondas se utilizó un vial de reacción con tapón a presión. El funcionamiento del equipo se llevó a cabo de acuerdo con el manual adjunto al equipo.

[0288]

La catálisis fotorredox se llevó a cabo utilizando el fotorreactor integrado M2 de Penn PhD (ACS Cent. Sci. 2017, vol. 3, número 6, p. 647–653 (Literatura no relacionada con patentes 20)). El funcionamiento del equipo se llevó a cabo de acuerdo con el manual adjunto al equipo.

[0289]

El reactivo disponible comercialmente se utilizó sin más purificación. Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo utilizando solventes deshidratados disponibles en el mercado. La concentración a presión reducida y la destilación del solvente se llevaron a cabo utilizando un evaporador rotativo.

[0290]

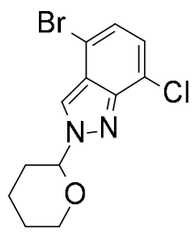
Tal como se utiliza en la presente, el término "temperatura ambiente" significa una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 25 °C.

[0291]

Compuesto a-1

4-bromo-7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 22]




A una solución de 4-bromo-7-cloro-1H-indazol (44,97 g, 194 mmol) en DCM (900 ml) en un recipiente de reacción, se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (32,68 g, 388 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (9,77 g, 38,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en una solución mixta de hexano/acetato de etilo (3/1) y el sólido se recolectó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el producto purificado se combinó con el sólido previamente obtenido para obtener el compuesto del título (55,17 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 315 $[M+H]^+$

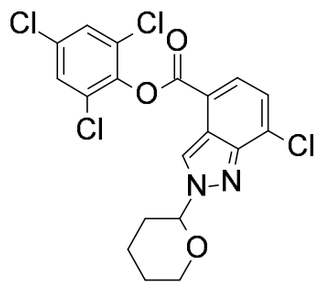
Tiempo de retención de HPLC: 4,97 min (condición de análisis J)

[0292]

Compuesto a-2

(2,4,6-triclorofenil)7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

[Fórmula 23]




A una solución de 4-bromo-7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol (compuesto a-1, 24,16 g, 76,55 mmol) en tolueno (340 ml) en un recipiente de reacción, se añadió trietilamina (15,5 g, 153,18 mmol), el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Se añadió Xantphos Pd G4 (3,69 g, 3,83 mmol) a la mezcla y el recipiente de reacción luego se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Después de calentar la mezcla de reacción hasta 65 °C, una solución de 2,4,6-triclorofenil formiato (19,85 g, 88 mmol) en

tolueno (54 ml), que se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno, se añadió por goteo durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante otros 20 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (46,69 g).

LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

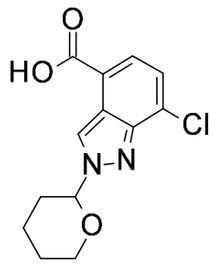
Tiempo de retención de HPLC: 4,86 min (condición de análisis K)

[0293]

Compuesto a-3

Ácido 7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico

[Fórmula 24]




A una suspensión del producto crudo (46,69 g) de (2,4,6-triclorofenil)7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato (compuesto a-2) en THF (470 ml) en un recipiente de reacción, se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (230 ml, 460 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, acetato de etilo, agua y una solución acuosa de ácido fosfórico se añadieron y la mezcla se ajustó a pH 4 y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (500 ml) y luego se extrajo cuatro veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (400 ml) y una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (400 ml). Las capas acuosas obtenidas se

combinaron y luego se enfriaron hasta 5 °C, se añadió una solución acuosa de ácido fosfórico y la mezcla se ajustó a pH 4. La mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró, luego el filtrado se combinó con la capa orgánica de otro lote que se sintetizó llevando a cabo la misma operación y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (38,76 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 281 $[M+H]^+$

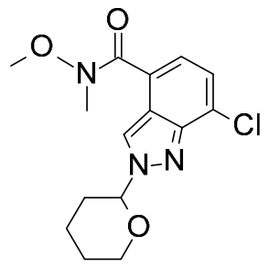
Tiempo de retención de HPLC: 2,79 min (condición de análisis K)

[0294]

Compuesto a-4

7-cloro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 25]




A una solución de ácido 7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico (compuesto a-3, 38,76 g, 138 mmol) en THF (388 ml) en un recipiente de reacción, se añadieron trietilamina (55,89 g, 552 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (26,94 g, 276 mmol) y HATU (68,25 g, 180 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo

obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (31,74 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 324 $[M+H]^+$

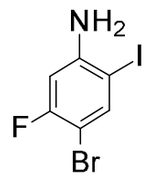
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0295]

Compuesto a-5

4-bromo-5-fluoro-2-yodoanilina

[Fórmula 26]




A una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (15,43 g, 81,2 mmol) en ácido acético (200 ml) en un recipiente de reacción, se añadió N-yodosuccinimida (19,18 g, 85,248 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y el sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en DCM y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (22,01 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 316 $[M+H]^+$

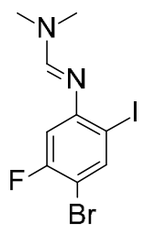
Tiempo de retención de HPLC: 4,55 min (condición de análisis J)

[0296]

Compuesto a-6

(E)-N'-(4-bromo-5-fluoro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 27]




4-bromo-5-fluoro-2-yodoanilina (compuesto a-5, 28,58 g, 190,47 mmol) en un recipiente de reacción se disolvió en EtOH (180 ml), se añadió N,N-dimetilformamidadimetilacetal (43,12 g, 361,9 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/DCM) para obtener el compuesto del título (31,7 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido rojo pálido.

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

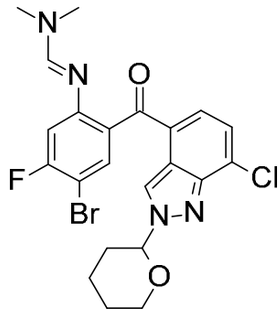
Tiempo de retención de HPLC: 2,59 min (condición de análisis J)

[0297]

Compuesto a-7

(E)-N'-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-5-fluorofenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 28]



Una solución de (E)-N'-(4-bromo-5-fluoro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-6, 16,39 g, 44,18 mmol) en tolueno (164 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta -40 °C, una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (34 ml, 44,2 mmol) se añadió por goteo y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución de 7-cloro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto a-4, 11,14 g, 34 mmol) en tolueno (110 ml) se añadió por goteo a la mezcla de reacción durante 30 min y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (22,38 g).

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

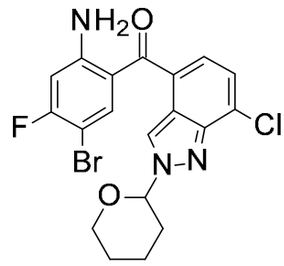
Tiempo de retención de HPLC: 3,65 min (condición de análisis J)

[0298]

Compuesto a-8

(2-amino-5-bromo-4-fluorofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 29]



El producto crudo de (E)-N'-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-5-fluorofenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-7, 22,38 g) en un recipiente de reacción se disolvió en DMSO (220 ml), se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (20,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y agua (1 l) se añadieron. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó tres veces por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (7,41 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

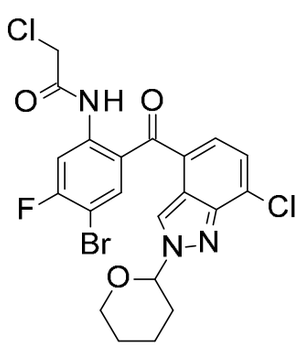
Tiempo de retención de HPLC: 5,42 min (condición de análisis J)

[0299]

Compuesto a-9

N-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-5-fluorofenil]-2-cloroacetamida

[Fórmula 30]



Una solución de (2-amino-5-bromo-4-fluorofenil)-[7-cloro-2-

(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto a-8, 7,41 g, 16,37 mmol) en DMA (120 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, cloruro de cloroacetilo (1,96 ml, 24,64 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 528 $[M+H]^+$

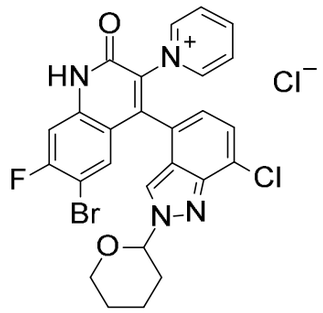
Tiempo de retención de HPLC: 5,57 min (condición de análisis J)

[0300]

Compuesto a-10

6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-3-piridin-1-io-1-il-1H-quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 31]




A la solución de N-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-5-fluorofenil]-2-cloroacetamida (compuesto a-9) en DMA en un recipiente de reacción, se añadió piridina (74 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una solución del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 553 $[M]^+$

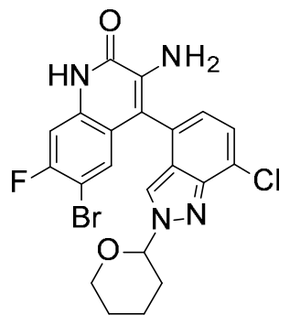
Tiempo de retención de HPLC: 3,44 min (condición de análisis J)

[0301]

Compuesto a-11

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 32]



A la solución de 6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-3-piridin-1-io-1-il-1H-quinolin-2-ona; cloruro (compuesto a-10) en DMA/piridina, se añadió monohidrato de hidrazina (8,2 g, 163,8 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y luego el sólido producido se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (7,3 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

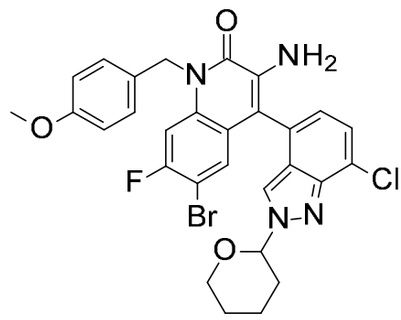
Tiempo de retención de HPLC: 4,65 min (condición de análisis J)

[0302]

Compuesto a-12

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona

[Fórmula 33]



3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-11, 7,3 g, 14,84 mmol) en un recipiente de reacción y carbonato de potasio (5,13 g, 37,12 mmol) se suspendieron en NMP (73 ml), se añadió cloruro de p-metoxibencilo (2,83 ml, 20,78 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua y hexano. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,79 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 611 $[M+H]^+$

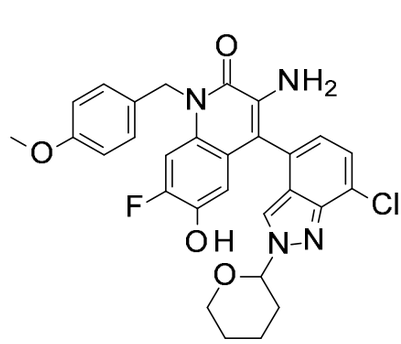
Tiempo de retención de HPLC: 5,76 min (condición de análisis J)

[0303]

Compuesto a-13

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-6-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona

[Fórmula 34]



Al recipiente de reacción, se añadieron 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-12, 500 mg, 0,817 mmol) y tBuBrettPhos Pd G3 (69,8 mg, 0,0817 mmol) y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de argón. Se añadieron DMA (8 ml) e hidrato de potasio 8 M (245,1 µl, 1,961 mmol), el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de argón y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadieron dihidrogenofosfato de potasio (445 mg) y agua y el sólido producido se recolectó por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con el sólido previamente obtenido y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (308 mg, rendimiento del 68,7 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

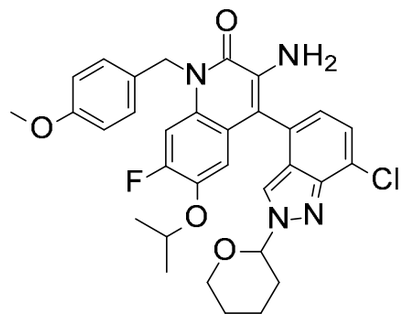
Tiempo de retención de HPLC: 4,49 min (condición de análisis J)

[0304]

Compuesto a-14

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-propan-2-iloxiquinolin-2-ona

[Fórmula 35]



3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-6-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-13, 210 mg, 0,383 mmol) en un recipiente de reacción y carbonato de potasio (265 mg, 1,917 mmol) se suspendieron en DMF (4,4 ml), se añadió 2-yodopropano (190,2 µl, 1,913 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (201 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

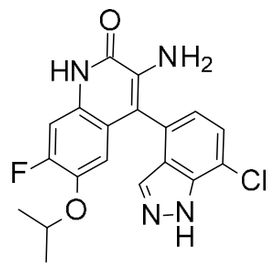
Tiempo de retención de HPLC: 5,60 min (condición de análisis J)

[0305]

Compuesto A1

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-fluoro-6-propan-2-iloxi-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 36]



A 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-propan-2-iloxiquinolin-2-ona (compuesto a-14, 201 mg, 0,34 mmol) en un recipiente de reacción, se añadió TFA/agua (3/1, 3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. MeOH se añadió al residuo y la mezcla luego se concentró. Se añadieron MeOH (4 ml) y ácido clorhídrico 12 M (100 µl) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego el residuo obtenido se disolvió en MeOH y se añadió trietilamina. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (48,3 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

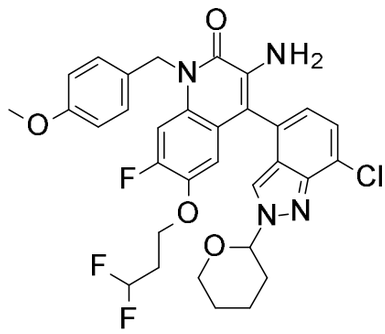
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0306]

Compuesto a-15

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-(3,3-difluoropropoxi)-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona

[Fórmula 37]



A 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-6-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-13, 231 mg, 0,421 mmol) y 3,3-difluoropropan-1-ol (123 mg, 1,28 mmol) en un recipiente de reacción, se añadió una solución 0,5 M de cianometilentrimetilfosforano en THF (2,53 ml, 1,265 mmol), el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de argón y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (231 µl) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió THF al residuo obtenido y la mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 627 $[M+H]^+$

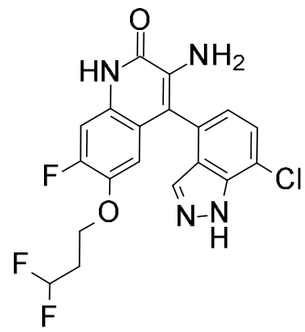
Tiempo de retención de HPLC: 5,40 min (condición de análisis J)

[0307]

Compuesto A2

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(3,3-difluoropropoxi)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 38]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-(3,3-difluoropropoxi)-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-15) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A1.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

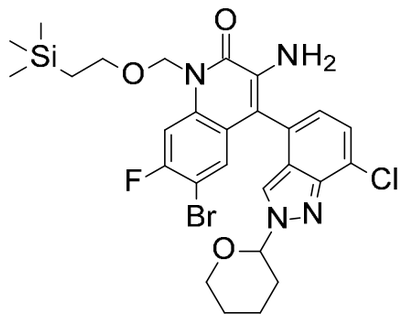
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0308]

Compuesto a-22

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona

[Fórmula 39]



Una solución de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-11, 1,732 g, 3,522 mmol) en THF (25 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió 60 % de hidruro de sodio/aceite mineral (564 mg, 14,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano

(1,86 ml, 10,6 mmol) y la mezcla luego se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,87 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

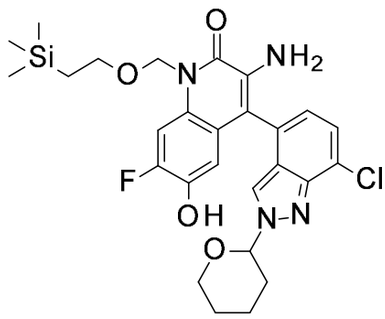
Tiempo de retención de HPLC: 6,33 min (condición de análisis J)

[0309]

Compuesto a-23

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-6-hidroxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona

[Fórmula 40]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona (compuesto a-22) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-13.

LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 5,35 min (condición de análisis

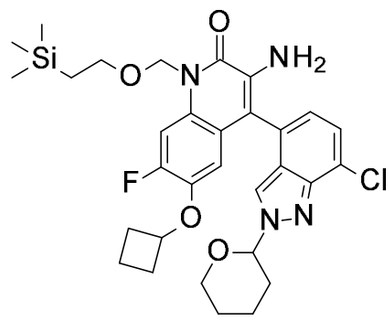
J)

[0310]

Compuesto a-24

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-ciclobutiloxi-7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona

[Fórmula 41]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-6-hidroxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona (compuesto a-23) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción de compuesto a-14, excepto que se usó bromociclobutano en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 70 °C.

LCMS: m/z 613 $[M+H]^+$

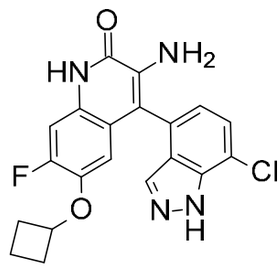
Tiempo de retención de HPLC: 5,00 min (condición de análisis K)

[311]

Compuesto A7

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutiloxi-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 42]



A una solución de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-ciclobutiloxi-7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona (compuesto a-24, 70,8 mg, 0,115 mmol) en DCM (0,8 ml) en un recipiente de reacción, anisol (125 mg, 1,15 mmol) y TFA (0,8 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, MeOH se añadió y la mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de TFA/solución al 0,1 % de TFA acetonitrilo). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y bicarbonato de sodio saturado se añadió para neutralización. La solución mixta se concentró a presión reducida, el sólido producido se recolectó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (10,7 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

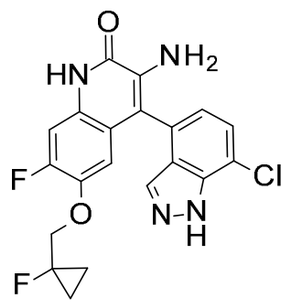
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0312]

Compuesto A72

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-fluoro-6-[(1-fluorociclopropil)metoxi]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 43]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-6-hidroxi-1-(2-trimetilsililetoximetil)quinolin-2-ona (compuesto a-23) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de compuesto a-15 y compuesto A7, excepto que se usó (1-fluorociclopropil)metanol en lugar de 3,3-difluoropropan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto a-15.

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

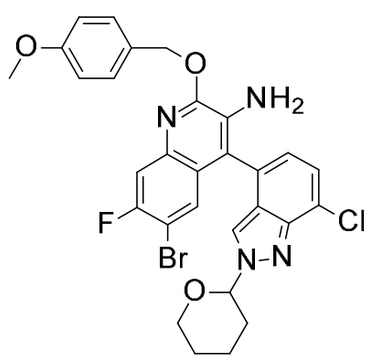
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0313]

Compuesto a-16

6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-3-amina

[Fórmula 44]



3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-11, 1,496 g, 3,042 mmol) y carbonato de plata (1,26 g, 4,57 mmol) se suspendieron en 1,2-dicloroetano (37 ml), luego cloruro de p-metoxibencilo (705 µl|,

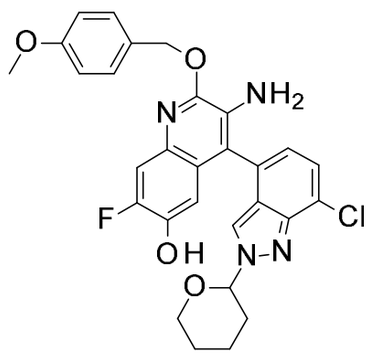
5,18 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró usando Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (765 mg, rendimiento del 41 %).

[0314]

Compuesto a-17

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol

[Fórmula 45]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-3-amina (compuesto a-16) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-13.

LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

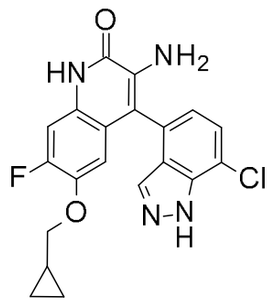
Tiempo de retención de HPLC: 4,39 min (condición de análisis L)

[0315]

Compuesto A3

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-7-fluoro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 46]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-17) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó (yodometil)ciclopropano en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

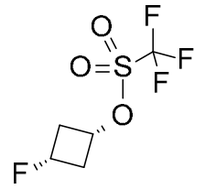
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0316]

Compuesto a-102

(1s,3s)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato

[Fórmula 47]



Una solución de (1s,3s)-3-fluorociclobutan-1-ol (200 mg, 2,22 mmol) en DCM (2 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, piridina (197 µl, 2,44 mmol) y anhídrido de ácido trifluorometansulfónico (413 µl, 2,44 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM) para obtener el compuesto del título (540 mg).

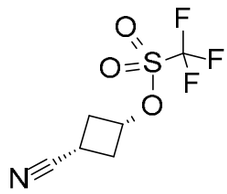
$^1$H-RMN ($d_6$-DMSO) δ: 5,41-5,16 (1H, m), 5,28-5,16 (1H, m), 2,69-2,57 (4H, m)

[0317]

Compuesto a-103

(1s,3s)-3-cianociclobutil trifluorometansulfonato

[Fórmula 48]



El compuesto del título se sintetizó usando un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-102.

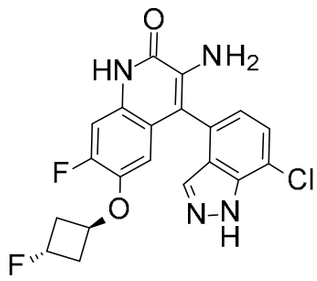
$^1$H-RMN ($d_6$-DMSO) δ: 5,22-5,12 (1H, m), 3,61-3,39 (1H, m), 2,79-2,55 (4H, m).

[0318]

Compuesto A4

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-fluoro-6-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)oxi-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 49]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-17) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó el compuesto de (1s,3s)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (a-102) en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

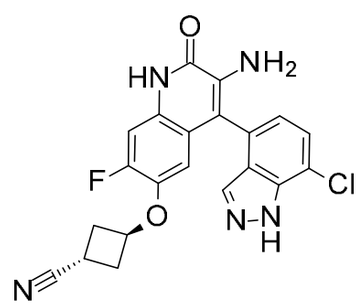
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0319]

Compuesto A5

(1r,3r)-3-[[3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-fluoro-2-oxo-1H-quinolin-6-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 50]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-17) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó (1s,3s)-3-cianociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-103) en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

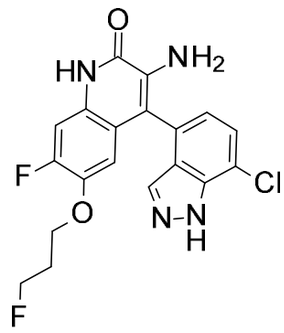
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0320]

Compuesto A6

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-fluoro-6-(3-fluoropropoxi)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 51]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-17) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó 1-fluoro-3-yodopropano en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0321]

Compuesto a-25

4-bromo-5-cloro-2-yodoanilina

[Fórmula 52]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-3-cloroanilina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-5.

LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

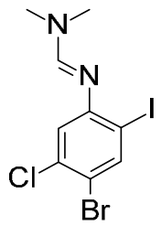
Tiempo de retención de HPLC: 4,42 min (condición de análisis N)

[0322]

Compuesto a-26

(E)-N'-(4-bromo-5-cloro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 53]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-5-cloro-2-yodoanilina (compuesto a-25) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-6.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

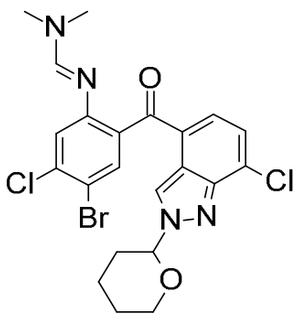
Tiempo de retención de HPLC: 2,60 min (condición de análisis N)

[0323]

Compuesto a-27

(E)-N'-[4-bromo-5-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 54]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-5-cloro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-26) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-7.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,88 min (condición de análisis

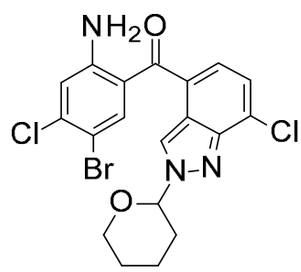
J)

[0324]

Compuesto a-28

(2-amino-5-bromo-4-clorofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 55]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-5-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-27) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-8.

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

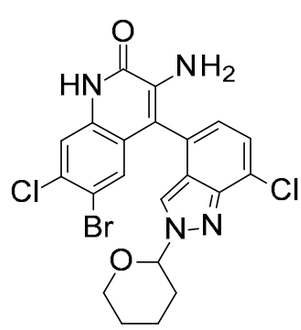
Tiempo de retención de HPLC: 5,66 min (condición de análisis J)

[0325]

Compuesto a-31

3-amino-6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 56]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2-amino-5-bromo-4-clorofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

(compuesto a-28) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-9, a-10 y a-11.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

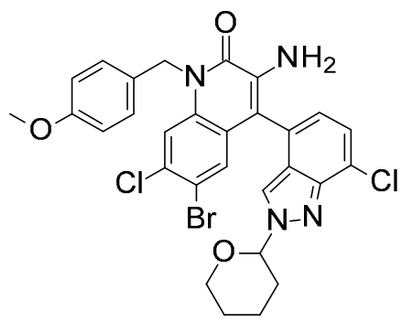
Tiempo de retención de HPLC: 4,96 min (condición de análisis J)

[0326]

Compuesto a-32

3-amino-6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona

[Fórmula 57]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-31) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-12.

LCMS: m/z 627 $[M+H]^+$

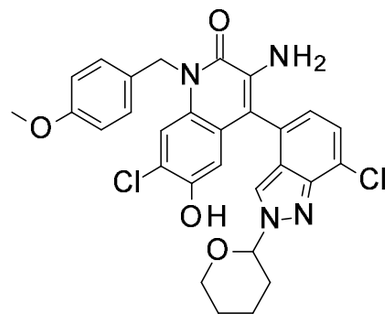
Tiempo de retención de HPLC: 4,14 min (condición de análisis O)

[0327]

Compuesto a-33

3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona

[Fórmula 58]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-32) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-13.

LCMS: m/z 565 $[M+H]^+$

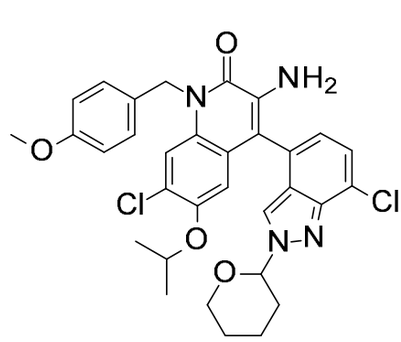
Tiempo de retención de HPLC: 3,09 min (condición de análisis O)

[0328]

Compuesto a-34

3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-propan-2-iloxiquinolin-2-ona

[Fórmula 59]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-33) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 607 $[M+H]^+$

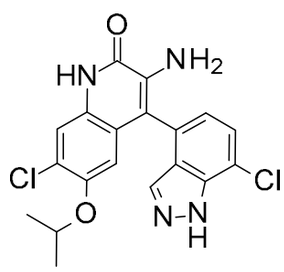
Tiempo de retención de HPLC: 3,98 min (condición de análisis O)

[0329]

Compuesto A8

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula ]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1-[(4-metoxifenil)metil]-6-propan-2-iloxiquinolin-2-ona (compuesto a-34) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A1.

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

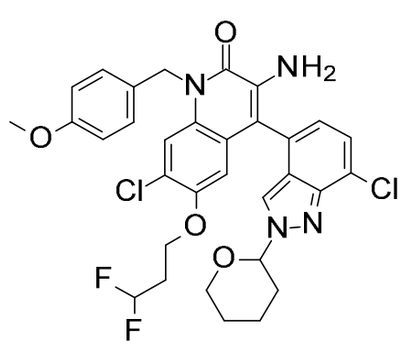
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0330]

Compuesto a-35

3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-(3,3-difluoropropoxi)-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona

[Fórmula 61]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-hidroxi-1-[(4-

metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-33) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-15, excepto que se usaron cianometilentributilfosforano y THF en lugar de la solución 0,5 M de cianometilentrimetilfosforano en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto a-15.

LCMS: m/z 643 $[M+H]^+$

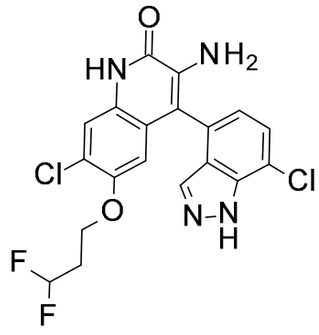
Tiempo de retención de HPLC: 3,68 min (condición de análisis O)

[0331]

Compuesto A9

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(3,3-difluoropropoxi)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 62]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-(3,3-difluoropropoxi)-1-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-2-ona (compuesto a-35) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A1.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

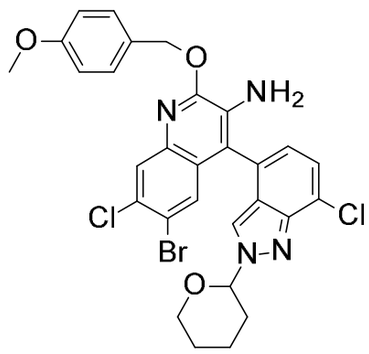
[0332]

Compuesto a-36

6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-

metoxifenil)metoxi]quinolin-3-amina

[Fórmula 63]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-31) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-16.

LCMS: m/z 627 $[M+H]^+$

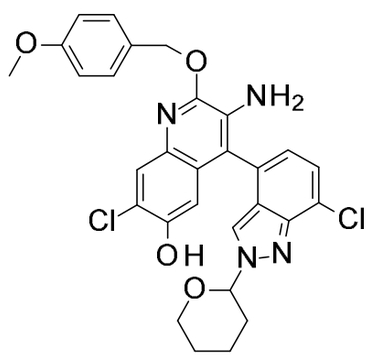
Tiempo de retención de HPLC: 5,04 min (condición de análisis O)

[0333]

Compuesto a-37

3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol

[Fórmula 64]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromo-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-3-amina (compuesto a-36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-13.

LCMS: m/z 565 $[M+H]^+$

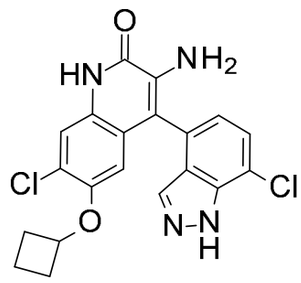
Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis O)

[0334]

Compuesto A10

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutiloxi-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 65]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-37) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-15 y A7, excepto que se usaron cianometilentributilfosforano, THF y ciclobutanol en lugar de la solución 0,5 M de cianometilentrimetilfosforano en THF y 3,3-difluoropropan-1-ol usados en el ejemplo de producción del compuesto a-15.

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

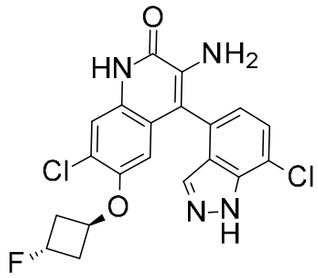
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[0335]

Compuesto A11

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)oxi-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 66]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-37) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó el compuesto de (1s,3s)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (a-102) en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 433 $[M+H]^+$

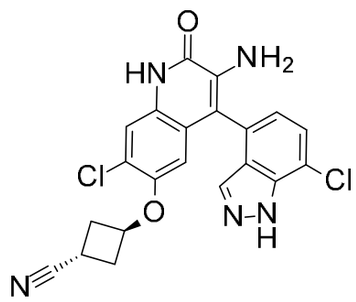
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0336]

Compuesto A12

(1r,3r)-3-[[3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-6-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 67]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-37) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó (1s,3s)-3-cianociclobutil

trifluorometansulfonato (compuesto a-103) en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

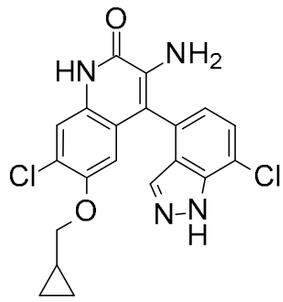
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0337]

Compuesto A13

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(ciclopropilmetoxi)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 68]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-37) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó (yodometil)ciclopropano en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

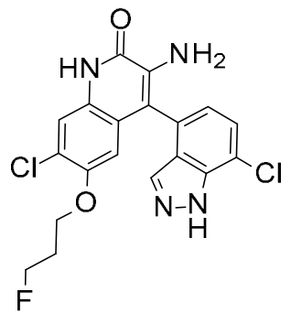
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0338]

Compuesto A14

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(3-fluoropropoxi)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 69]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-7-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolin-6-ol (compuesto a-37) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó 1-fluoro-3-yodopropano en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

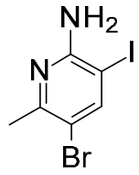
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[0339]

Compuesto a-43

5-bromo-3-yodo-6-metilpiridin-2-amina

[Fórmula 70]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-amino-3-bromo-2-metilpiridina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-5.

LCMS: m/z 313 $[M+H]^+$

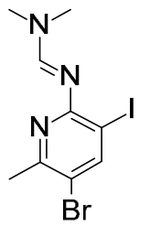
Tiempo de retención de HPLC: 2,55 min (condición de análisis N)

[0340]

Compuesto a-44

(E)-N'-(5-bromo-3-yodo-6-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 71]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-3-yodo-6-metilpiridin-2-amina (compuesto a-43) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-6.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

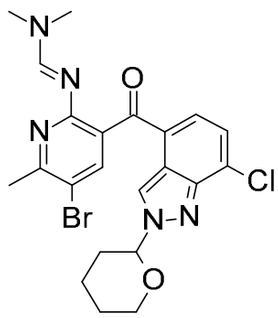
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis N)

[0341]

Compuesto a-45

(E)-N'-[5-bromo-3-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-6-metilpiridin-2-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 72]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(5-bromo-3-yodo-6-metilpiridin-2-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-44) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-7.

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 3,69 min (condición de análisis

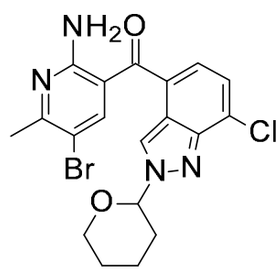
J)

[0342]

Compuesto a-46

(2-amino-5-bromo-6-metilpiridin-3-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 73]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[5-bromo-3-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-6-metilpiridin-2-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-45) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-8.

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

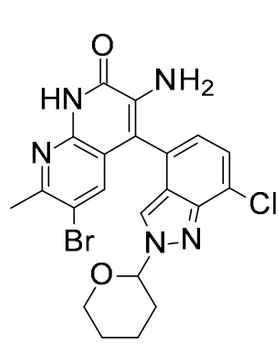
Tiempo de retención de HPLC: 4,53 min (condición de análisis J)

[0343]

Compuesto a-49

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-metil-1H-1,8-naftiridin-2-ona

[Fórmula 74]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2-amino-5-bromo-6-metilpiridin-3-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-

il]metanona (compuesto a-46) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-9, a-10 y a-11.

LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

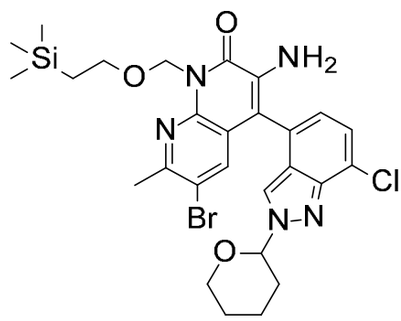
Tiempo de retención de HPLC: 4,61 min (condición de análisis J)

[0344]

Compuesto a-50

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,8-naftiridin-2-ona

[Fórmula 75]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-metil-1H-1,8-naftiridin-2-ona (compuesto a-49) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-22, excepto que se usaron carbonato de potasio y DMA en lugar de 60 % de hidruro de sodio/aceite mineral y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto a-22. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 70 °C.

LCMS: m/z 618 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 6,51 min (condición de análisis J)

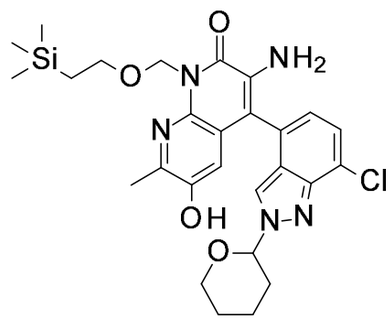
[0345]

Compuesto a-51

3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-hidroxi-7-

metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,8-naftiridin-2-ona

[Fórmula 76]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-7-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,8-naftiridin-2-ona (compuesto a-50) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-13.

LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

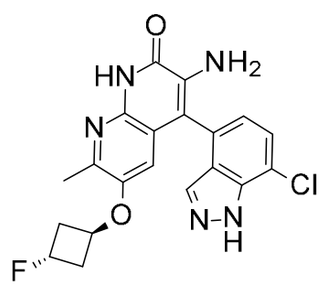
Tiempo de retención de HPLC: 5,44 min (condición de análisis J)

[0346]

Compuesto A15

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)oxi-7-metil-1H-1,8-naftiridin-2-ona

[Fórmula 77]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-hidroxi-7-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,8-naftiridin-2-ona (compuesto a-51) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó (1s,3s)-3-fluorociclobutil

trifluorometansulfonato (compuesto a-102) en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

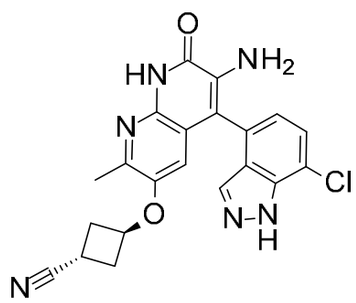
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0347]

Compuesto A16

(1r,3r)-3-[[6-amino-5-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-metil-7-oxo-8H-1,8-naftiridin-3-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 78]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-hidroxi-7-metil-1-(2-trimetilsililetoximetil)-1,8-naftiridin-2-ona (compuesto a-51) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-14 y A7, excepto que se usó (1s,3s)-3-cianociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-103) en lugar de 2-yodopropano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-14.

LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

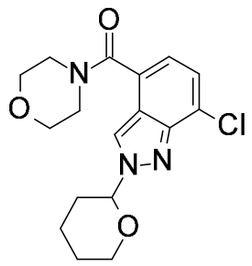
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0348]

Compuesto a-54

[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona

[Fórmula 79]



A una solución de (2,4,6-triclorofenil)7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato (compuesto a-2, 7,35 g, 15,97 mmol) en THF (64,1 ml) en un recipiente de reacción, morfolina (4,17 g, 47,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH) para obtener el compuesto del título (2,93 g, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 350 $[M+H]^+$

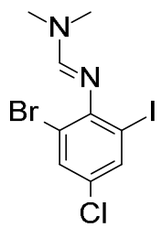
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0349]

Compuesto a-55

(E)-N'-(2-bromo-4-cloro-6-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 80]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-4-cloro-6-yodo-anilina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-6.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

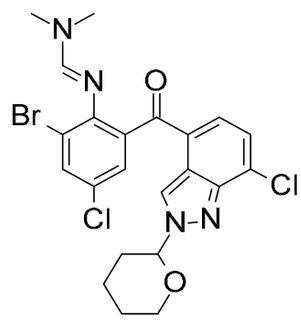
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis Q)

[0350]

Compuesto a-56

(E)-N'-[2-bromo-4-cloro-6-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 81]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(2-bromo-4-cloro-6-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-55) y [7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona (compuesto a-54) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-7, excepto que se usó una solución 1 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF en lugar de la solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto a-7.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

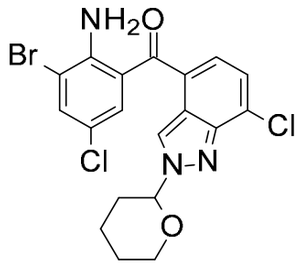
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis Q)

[0351]

Compuesto a-57

(2-amino-3-bromo-5-clorofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 82]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[2-bromo-4-cloro-6-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-56) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-8.

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

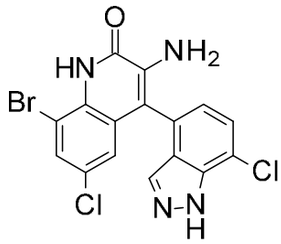
Tiempo de retención de HPLC: 1,14 min (condición de análisis Q)

[0352]

Compuesto A17

3-amino-8-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 83]



LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

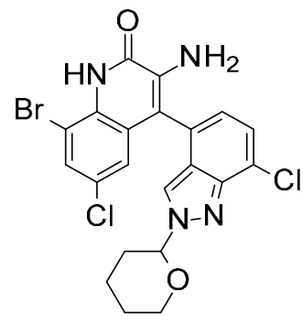
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0353]

Compuesto a-60

3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 84]



El compuesto A17 y el compuesto a-60 se sintetizaron a partir de (2-amino-3-bromo-5-clorofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto a-57) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-9, a-10 y a-11, excepto que se usaron piridina y THF en lugar de DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto a-9.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

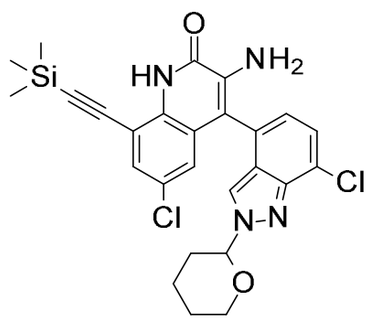
Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis Q)

[0354]

Compuesto a-61

3-amino-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-(2-trimetilsililetinil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 85]



3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-60, 100 mg, 0,197 mmol) en un recipiente de reacción, etiniltrimetilsilano (166 µl, 1,181 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (27,6 mg, 0,039 mmol), trietilamina (137 µl, 0,984 mmol) y yoduro de cobre (I) (11,2 mg,

0,059 mmol) se suspendieron en DMF (984 µl), el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

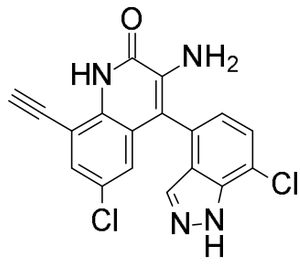
Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (condición de análisis B)

[0355]

Compuesto A18

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-etinil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 86]




A una solución de 3-amino-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-(2-trimetilsililetinil)-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-61, 60 mg, 0,114 mmol) en MeOH (1,14 ml), carbonato de potasio (15,78 mg, 0,114 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. Una solución 0,5 M de cloruro de hidrógeno en MeOH (4,41 ml) se añadió al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (28,3 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

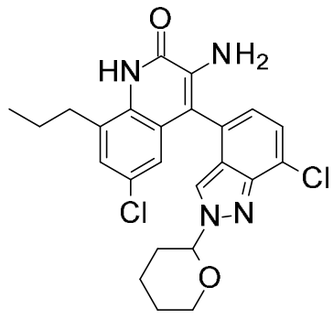
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0356]

Compuesto a-62

3-amino-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-propil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 87]




A 3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-60), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (45,5 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (385 mg, 1,181 mmol) y propiltrifluoroborato de potasio (148 mg, 0,984 mmol) en un recipiente de reacción, dioxano (1574 µl) y agua (394 µl) se añadieron, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico

en acetonitrilo) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (32 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

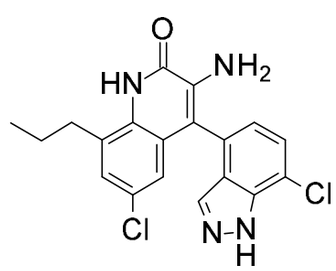
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis Q)

[0357]

Compuesto A22

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-propil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 88]




A 3-amino-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-propil-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-62, 30 mg, 0,064 mmol) en un recipiente de reacción, una solución 0,5 M de cloruro de hidrógeno en MeOH (2,55 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción, se añadió acetonitrilo y el sólido producido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (12,7 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

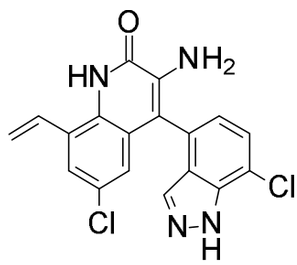
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis A)

[0358]

Compuesto A23

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-etenil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 89]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-60) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-62 y A22, excepto que se usó viniltrifluoroborato de potasio en lugar de propiltrifluoroborato de potasio usado en el ejemplo de producción del compuesto a-62.

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

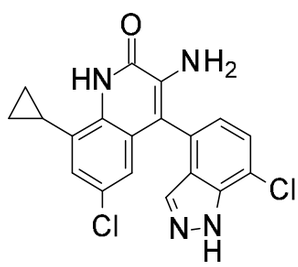
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0359]

Compuesto A24

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-ciclopropil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 90]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-60) en las mismas condiciones que los ejemplos

de producción de los compuestos a-62 y A22, excepto que se usó ciclopropiltrifluoroborato de potasio en lugar de propiltrifluoroborato de potasio usado en el ejemplo de producción del compuesto a-62.

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

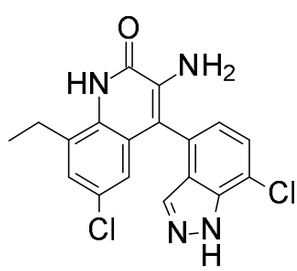
Tiempo de retención de HPLC: 0,83 min (condición de análisis A)

[0360]

Compuesto A25

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-etil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 91]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-60) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-62 y A22, excepto que se usó etiltrifluoroborato de potasio en lugar de ciclopropiltrifluoroborato de potasio usado en el ejemplo de producción del compuesto a-62.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

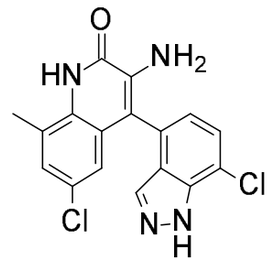
[0361]

Compuesto A26

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-metil-1H-

quinolin-2-ona

[Fórmula 92]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-8-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-60) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-62 y A22, excepto que se usó metiltrifluoroborato de potasio en lugar de propiltrifluoroborato de potasio usado en el ejemplo de producción del compuesto a-62.

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

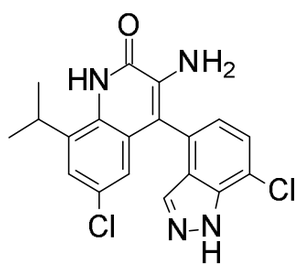
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0362]

Compuesto A19

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-8-propan-2-il-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 93]



3-amino-8-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A17, 100 mg, 0,236 mmol) en un recipiente de reacción, acetato de paladio (II) (5,29 mg, 0,024 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenil (18,56 mg, 0,047

mmol) se suspendieron en THF (472 µl), el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de argón. Una solución 0,5 M de bromuro de 2-propilzinc en THF (2,83 ml, 1,415 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (9,3 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

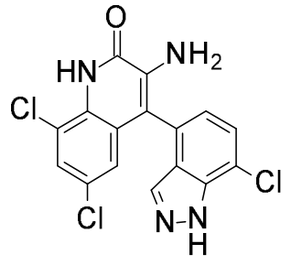
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0363]

Compuesto A20

3-amino-6,8-dicloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 94]




3-amino-8-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A17, 80 mg, 0,189 mmol) en un recipiente de reacción y cloruro de cobre (I) (93 mg, 0,943 mmol) se suspendieron en NMP (943 µl) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para

obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 379 $[M+H]^+$

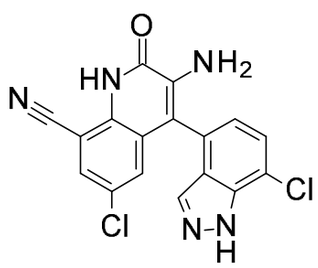
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis A)

[0364]

Compuesto A21

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-8-carbonitrilo

[Fórmula 95]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-8-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A17) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A20, excepto que se usó cianuro de cobre (I) en lugar de cloruro de cobre (I) usado en el ejemplo de producción del compuesto A20.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

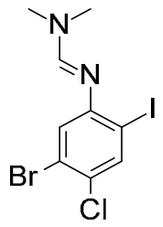
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0365]

Compuesto a-68

(E)-N'-(5-bromo-4-cloro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 96]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bromo-4-cloroanilina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-5 y a-6, excepto que se usó DMSO en lugar de ácido acético usado en el ejemplo de producción del compuesto a-5.

LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

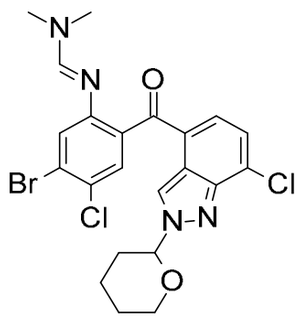
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis B)

[0366]

Compuesto a-69

(E)-N'-[5-bromo-4-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 97]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(5-bromo-4-cloro-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-68) y [7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona (compuesto a-54) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-7, excepto que se usó THF en lugar de tolueno usado en el ejemplo de producción del compuesto a-7.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

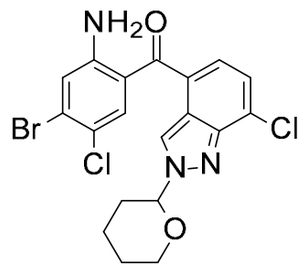
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis B)

[0367]

Compuesto a-70

(2-amino-4-bromo-5-clorofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 98]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[5-bromo-4-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-69) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-8.

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

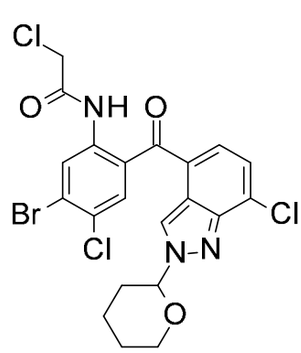
Tiempo de retención de HPLC: 1,05 min (condición de análisis B)

[0368]

Compuesto a-71

N-[5-bromo-4-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-2-cloroacetamida

[Fórmula 99]




Una solución de (2-amino-4-bromo-5-clorofenil)-[7-cloro-2-

(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto a-70, 120 mg, 0,256 mmol) en DCM (1,2 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, piridina (33,1 µl) y cloruro de cloroacetilo (30,7 µl, 0,384 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 544 $[M+H]^+$

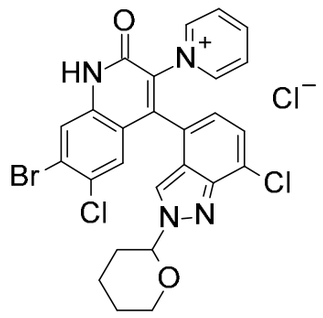
Tiempo de retención de HPLC: 1,07 min (condición de análisis B)

[0369]

Compuesto a-72

7-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 100]




Piridina (3,6 ml) se añadió al producto crudo de N-[5-bromo-4-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-2-cloroacetamida (compuesto a-71) en un recipiente de reacción y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora para obtener una solución de piridina del compuesto del título.

LCMS: m/z 569 $[M]^+$

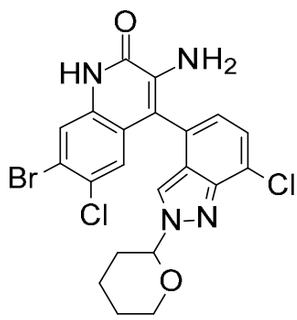
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis B)

[0370]

Compuesto a-73

3-amino-7-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 101]



A la solución de piridina de 7-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-quinolin-2-ona; cloruro (compuesto a-72) en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (253 µl, 5,12 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para obtener una solución de piridina del compuesto del título.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

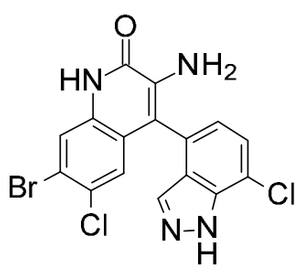
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (condición de análisis B)

[0371]

Compuesto A27

3-amino-7-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 102]



A la solución de piridina de 3-amino-7-bromo-6-cloro-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-73) en un recipiente de reacción, una solución al 10 % de cloruro

de hidrógeno en MeOH (2,36 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo obtenido, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se concentró. El residuo obtenido se suspendió en acetonitrilo y el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (91 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

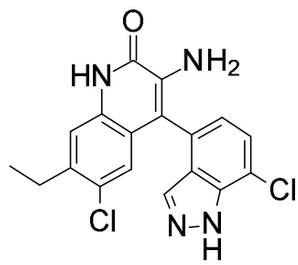
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0372]

Compuesto A28

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-etil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 103]




A una solución de 3-amino-7-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A27, 10 mg, 0,024 mmol) en DMA (100 µl) en un recipiente de reacción, una solución 1 M de dietilzinc en hexano (94 µl) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno, luego CPhos Pd G3 (1,9 mg, 2,36 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 10 % de ácido fórmico se añadió

y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (2,1 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

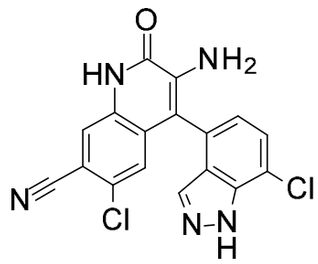
Tiempo de retención de HPLC: 2,17 min (condición de análisis D)

[0373]

Compuesto A29

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-7-carbonitrilo

[Fórmula 104]




A una solución de 3-amino-7-bromo-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A27, 15 mg, 0,035 mmol) en DMA (300 µl) en un recipiente de reacción, cianuro de zinc (12,46 mg, 0,106 mmol) y XPhos Pd G4 (1,5 mg, 1,769 µmol) se añadieron, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. XPhos Pd G4 (3,04 mg, 3,54 µmol) se añadió y la mezcla luego se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, una solución acuosa al 10 % de ácido fórmico se añadió y el sólido

producido se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El sólido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (2 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

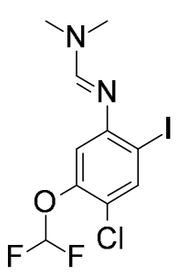
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis B)

[0374]

Compuesto a-75

(E)-N'-[4-cloro-5-(difluorometoxi)-2-yodofenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 105]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-cloro-3-(difluorometoxi)anilina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-5 y a-6, excepto que se usó DMSO en lugar de ácido acético usado en el ejemplo de producción del compuesto a-5.

LCMS: m/z 375 $[M+H]^+$

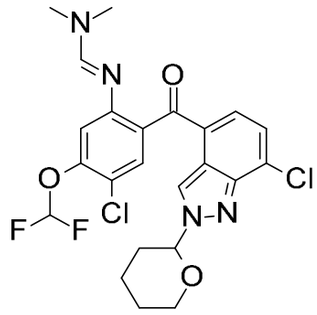
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis B)

[0375]

Compuesto a-76

(E)-N'-[4-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-5-(difluorometoxi)fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 106]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-cloro-5-(difluorometoxi)-2-yodofenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-75) y [7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona (compuesto a-54) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-7, excepto que se usó THF en lugar de tolueno usado en el ejemplo de producción del compuesto a-7.

LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

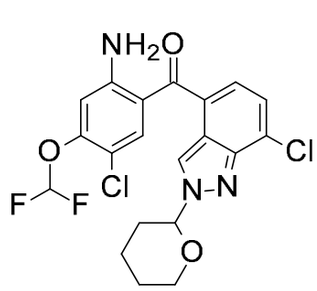
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis B)

[0376]

Compuesto a-77

[2-amino-5-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 107]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-cloro-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-5-(difluorometoxi)fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-76) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-8.

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

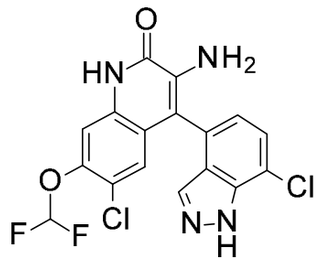
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis B)

[0377]

Compuesto A30

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(difluorometoxi)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 108]



El compuesto del título se sintetizó a partir de [2-amino-5-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto a-77) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-71, a-72, a-73 y A27.

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

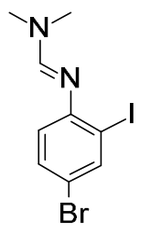
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis B)

[0378]

Compuesto a-79

(E)-N'-(4-bromo-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 109]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromoanilina en las mismas condiciones que los ejemplos de

producción de los compuestos a-5 y a-6, excepto que se usó DMSO en lugar de ácido acético usado en el ejemplo de producción del compuesto a-5.

LCMS: m/z 353 $[M+H]^+$

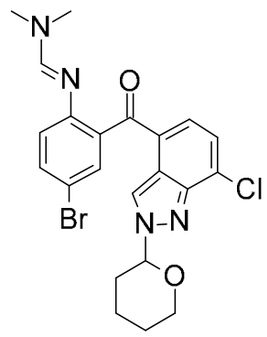
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0379]

Compuesto a-80

(E)-N'-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 110]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-2-yodofenil)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-79) y [7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona (compuesto a-54) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-7, excepto que se usó THF en lugar de tolueno usado en el ejemplo de producción del compuesto a-7.

LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

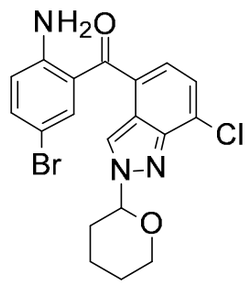
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0380]

Compuesto a-81

(2-amino-5-bromofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 111]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]fenil]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto a-80) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-8.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

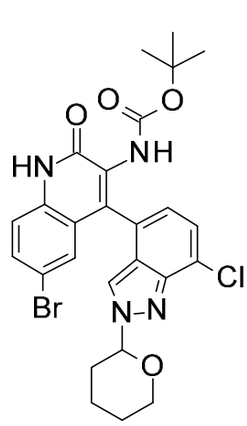
Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis A)

[0381]

Compuesto a-82

Ter-butil N-[6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 112]



A una solución de (2-amino-5-bromofenil)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto a-81, 1 g, 2,3 mmol) en THF (10 ml) en un recipiente de reacción, una solución 1 M de LiHMDS en THF (13,8 ml, 13,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, N-

(ter-butoxicarbonil)glicina metilo (1,306 g, 6,9 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, agua (4 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, ácido fórmico (0,62 ml, 16,1 mmol) y agua se añadieron y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,2 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido.

LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

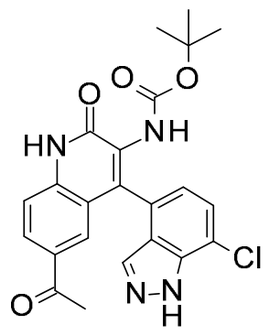
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis A)

[0382]

Compuesto a-83

Ter-butil N-[6-acetil-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 113]




A una solución de ter-butil N-[6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-82, 100 mg, 0,174 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un recipiente de reacción, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,1 mg, 0,017 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (69,2 mg, 0,192 mmol) se añadieron, la mezcla se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante

3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego un ácido clorhídrico 1 M se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

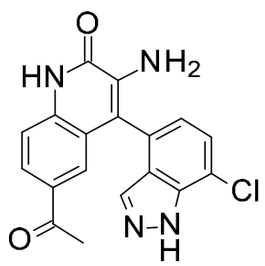
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0383]

Compuesto A31

6-acetil-3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 114]




El compuesto del título se sintetizó a partir del producto crudo de ter-butil N-[6-acetil-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-83) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A22.

LCMS: m/z 353 $[M+H]^+$

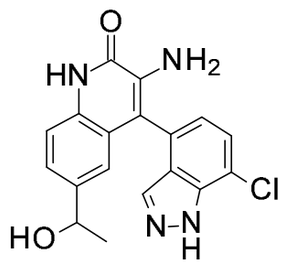
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis B)

[0384]

Compuesto A32

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(1-hidroxietil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 115]



A una solución de 6-acetil-3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A31, 5 mg, 0,014 mmol) en MeOH (200 µl), borhidruro de sodio (1,61 mg, 0,043 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (3,03 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 355 $[M+H]^+$

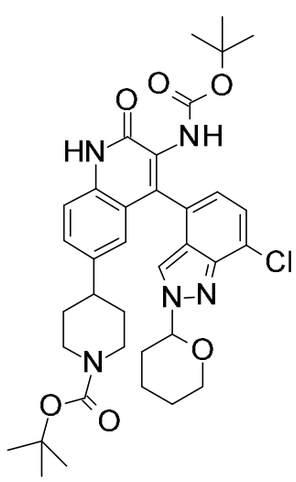
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis B)

[0385]

Compuesto a-84

Ter-butil 4-[4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-quinolin-6-il]piperidin-1-carboxilato

[Fórmula 116]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-

[6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-82) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A28, excepto que se usaron una solución de yoduro de 1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]zinc 1 M en DMA y THF en lugar de la solución 1 M de dietilzinc en hexano y DMA usadas en el ejemplo de producción del compuesto A28.

LCMS: m/z 678,6 $[M+H]^+$

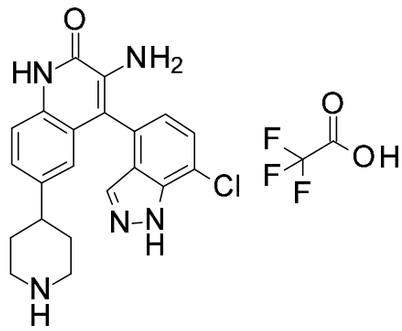
Tiempo de retención de HPLC: 2,30 min (condición de análisis G)

[0386]

Compuesto A33

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-quinolin-2-ona;2,2,2-trifluoroacetato

[Fórmula 117]




A una solución de ter-butil 4-[4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-quinolin-6-il]piperidin-1-carboxilato (compuesto a-84, 237 mg, 0,35 mmol) en TFE (4,74 ml), cloruro de trimetilsililo (671 µl, 5,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,05 % de TFA/solución al 0,05 % de TFA acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (101 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

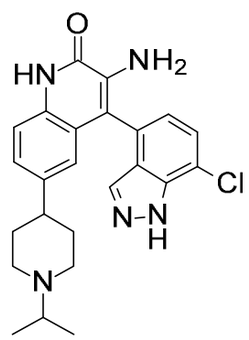
Tiempo de retención de HPLC: 1,10 min (condición de análisis G)

[0387]

Compuesto A34

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(1-propan-2-ilpiperidin-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 118]




A una solución de 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-quinolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto A33, 15 mg, 0,03 mmol) en DMA (300 µl), acetona (22 µl) y triacetoxiborhidruro de sodio (18,78 mg, 0,089 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

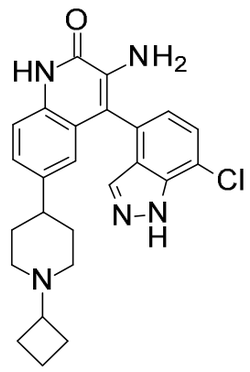
Tiempo de retención de HPLC: 1,44 min (condición de análisis G)

[0388]

Compuesto A35

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 119]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-quinolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto A33) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A34, excepto que se usó ciclobutanona en lugar de acetona usada en el ejemplo de producción del compuesto A34.

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

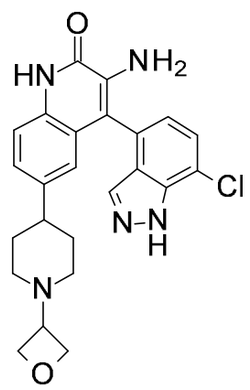
Tiempo de retención de HPLC: 1,65 min (condición de análisis G)

[0389]

Compuesto A36

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 120]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-quinolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto A33) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A34, excepto que se usó

3-oxetanona en lugar de acetona usada en el ejemplo de producción del compuesto A34.

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

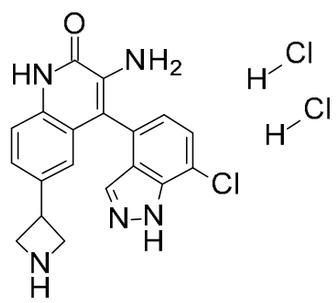
Tiempo de retención de HPLC: 1,40 min (condición de análisis G)

[0390]

Compuesto a-87

3-amino-6-(azetidin-3-il)-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona;diclorhidrato

[Fórmula 121]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-82) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción del compuesto A28 y A33, excepto que se usaron una solución 1 M de yoduro de 1-ter-butoxicarbonilazetidin-3-il zinc en DMA, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y THF en lugar de la solución 1 M de dietilzinc en hexano, CPhos Pd G3 y DMA usados en el ejemplo de producción del compuesto A28.

LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,01 min (condición de análisis G)

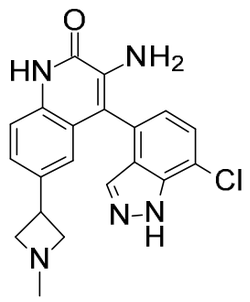
[0391]

Compuesto A39

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilazetidin-3-

il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 122]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-(azetidin-3-il)-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona;diclorhidrato (compuesto a-87) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A34, excepto que se usó una solución al 37 % de formaldehído en lugar de acetona usada en el ejemplo de producción del compuesto A34. Además, la reacción se llevó a cabo al añadir 5 equivalentes de trietilamina y 30 equivalentes de ácido acético con base en la materia prima.

LCMS: m/z 380 $[M+H]^+$

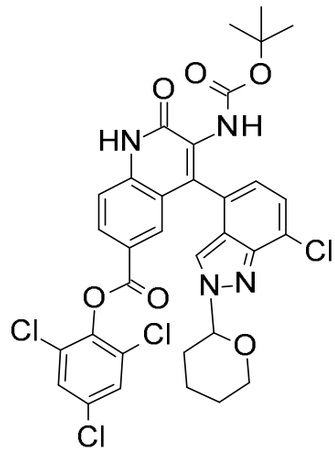
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 min (condición de análisis G)

[0392]

Compuesto a-85

(2,4,6-triclorofenil) 4-(7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-quinolin-6-carboxilato

[Fórmula 123]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-82) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-2.

LCMS: m/z 717 $[M+H]^+$

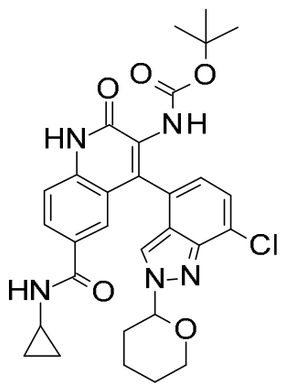
Tiempo de retención de HPLC: 2,61 min (condición de análisis G)

[0393]

Compuesto a-88

Ter-butil N-[4-(7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il)-6-(ciclopropilcarbamoil)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 124]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2,4,6-triclorofenil) 4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-quinolin-6-carboxilato (compuesto a-85) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del

compuesto a-54, excepto que se usó ciclopropilamina en lugar de morfolina usada en el ejemplo de producción del compuesto a-54.

LCMS: m/z 578,5 $[M+H]^+$

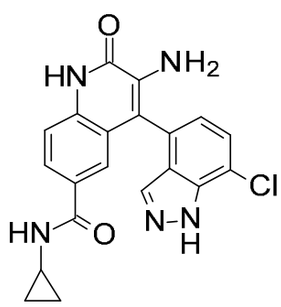
Tiempo de retención de HPLC: 1,71 min (condición de análisis G)

[0394]

Compuesto A37

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-N-ciclopropil-2-oxo-1H-quinolin-6-carboxamida

[Fórmula 125]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(ciclopropilcarbamoil)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-88) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A33.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

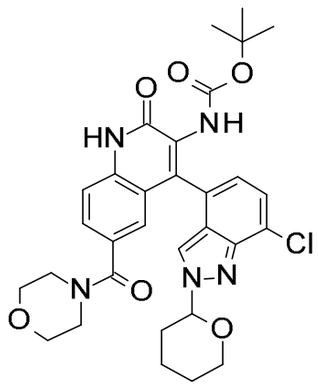
Tiempo de retención de HPLC: 1,26 min (condición de análisis G)

[0395]

Compuesto a-89

Ter-butil N-[4-(7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il)-6-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 126]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2,4,6-triclorofenil) 4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-quinolin-6-carboxilato (compuesto a-85) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-54.

LCMS: m/z 608,5 $[M+H]^+$

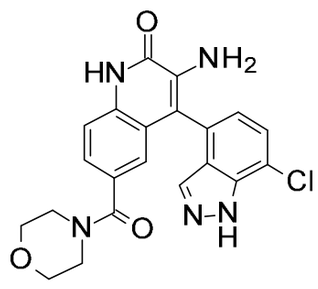
Tiempo de retención de HPLC: 1,64 min (condición de análisis G)

[0396]

Compuesto A38

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(morfolin-4-carbonil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 127]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-(morfolin-4-carbonil)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-89) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A33.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,18 min (condición de análisis

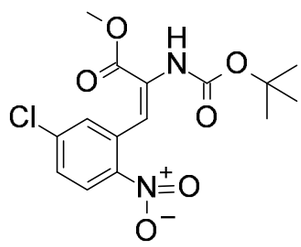
G)

[0397]

Compuesto a-94

Metil (E)-3-(5-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato

[Fórmula 128]



A una solución de metil 2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato (20 g, 67,285 mmol) en DCM (330 ml) en un recipiente de reacción, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (10,45 g, 68,63 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (12,74 g, 68,63 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, DCM se añadió y la mezcla se lavó secuencialmente dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una vez con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (23,9 g).

LCMS: m/z 257 $[M+2H-BOC]^+$

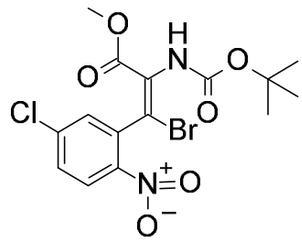
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis R)

[0398]

Compuesto a-95

Metil (Z)-3-bromo-3-(5-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato

[Fórmula 129]



Metil (E)-3-(5-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato (compuesto a-94) en un recipiente de reacción se disolvió en DCM (140 ml), N-bromosuccinimida (4,79 g, 26,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (3,77 g, 33,6 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución saturada acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) y el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (6,0 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 334,9 $[M+2H-BOC]^+$

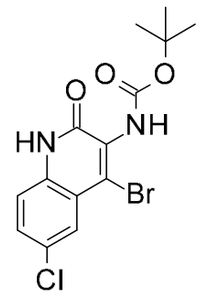
Tiempo de retención de HPLC: 0,86 min (condición de análisis A)

[0399]

Compuesto a-96

Ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato

[Fórmula 130]



A una solución de metil (Z)-3-bromo-3-(5-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato (compuesto a-95, 3,0 g, 6,886 mmol) y hierro en polvo (3,85 g, 68,86 mmol) en EtOH (24 ml) en un recipiente de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (6 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y materia insoluble se lavó con MeOH a 50 °C. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). El sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 42,3 %).

LCMS: m/z 316,9 $[M+2H-tBu]^+$

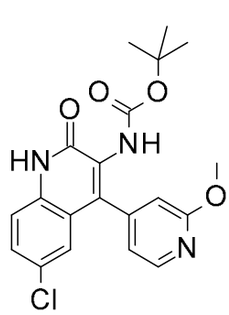
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0400]

Compuesto a-100

Ter-butil N-[6-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 131]



Ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-

il)carbamato (compuesto a-96, 300 mg, 0,803 mmol) en un recipiente de reacción, ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (368,4 mg, 2,409 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (58,75 mg, 0,08 mmol) y carbonato de cesio (918,47 mg, 2,81 mmol) se suspendieron en THF/agua (4/1, 6 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (256,2 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido grisáceo.

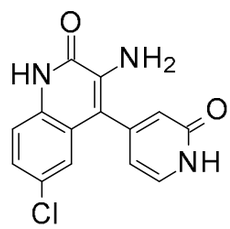
Tiempo de retención de HPLC: 1,33 min (condición de análisis T)

[0401]

Compuesto A68

3-amino-6-cloro-4-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 132]




A una solución de ter-butil N-[6-cloro-4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-100, 256 mg, 0,634 mmol) en DMF (5 ml) en un recipiente de reacción, cloruro de litio (268,9 mg, 6,34 mmol) y ácido p-toluensulfónico (1,2 g, 6,34 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa

para obtener el compuesto del título (43,9 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 288 $[M+H]^+$

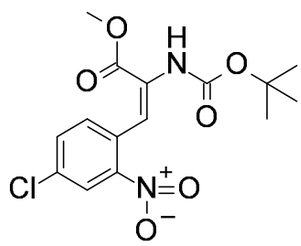
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0402]

Compuesto a-90

Metil 3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato

[Fórmula 133]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-cloro-2-nitrobenzaldehído en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-94.

LCMS: m/z 301 $[M+2H-BOC]^+$

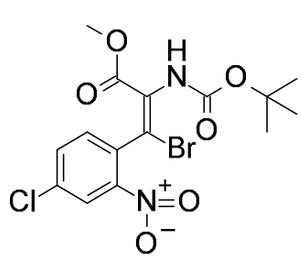
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[0403]

Compuesto a-91

Metil (Z)-3-bromo-3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato

[Fórmula 134]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil 3-(4-

cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato (compuesto a-90) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-95, excepto que se usó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno en lugar de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano usado en el ejemplo de producción del compuesto a-95.

LCMS: m/z 379 $[M+2H-BOC]^+$

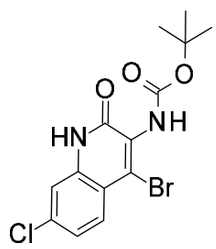
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis A)

[0404]

Compuesto a-92

Ter-butil N-(4-bromo-7-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato

[Fórmula 135]




El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (Z)-3-bromo-3-(4-cloro-2-nitrofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato (compuesto a-91) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-96.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

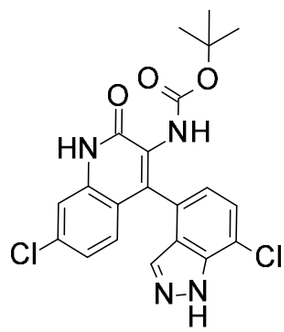
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0405]

Compuesto a-93

Ter-butil N-[7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 136]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-7-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-92) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-100, excepto que se usó ácido (7-cloro-1H-indazol-4-il)borónico en lugar de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico usado en el ejemplo de producción del compuesto a-100.

LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

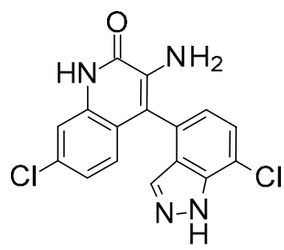
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0406]

Compuesto A40

3-amino-7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 137]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[7-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-quinolin-3-il]carbamato (compuesto a-93) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A33.

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis

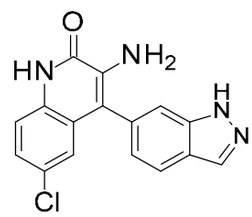
A)

[0407]

Compuesto A49

3-amino-6-cloro-4-(1H-indazol-6-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 138]



Una suspensión de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96, 350 mg, 0,937 mmol), ácido 1H-indazol-6-ilborónico (455 mg, 2,81 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (68,54 mg, 0,094 mmol) y carbonato de cesio (1,072 g, 3,279 mmol) en THF/agua (4/1, 7 ml) en un recipiente de reacción se calentó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) y el sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se disolvió en DCM (4 ml), una solución 4 M de cloruro de hidrógeno y dioxano (6 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y luego se disolvió en DMF y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió para ajustar la solución mixta a pH 8. El sólido producido se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (33,9 mg) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

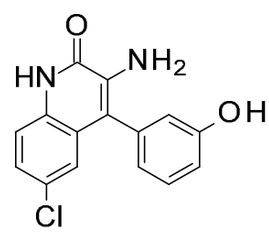
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0408]

Compuesto A41

3-amino-6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 139]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 3-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 287 $[M+H]^+$

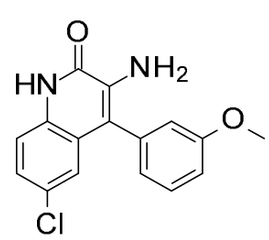
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0409]

Compuesto A42

3-amino-6-cloro-4-(3-metoxifenil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 140]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-

96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 3-metoxibencenborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 301 $[M+H]^+$

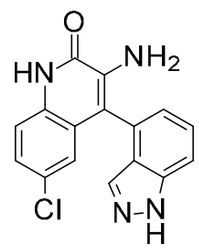
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[0410]

Compuesto A43

3-amino-6-cloro-4-(1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 141]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido (1H-indazol-4-il)borónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

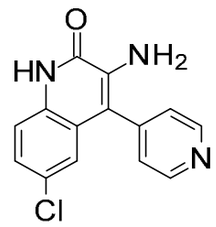
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0411]

Compuesto A44

3-amino-6-cloro-4-piridin-4-il-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 142]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 4-piridilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$

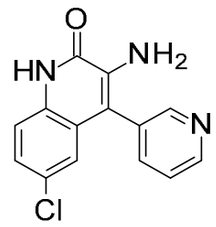
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0412]

Compuesto A45

3-amino-6-cloro-4-piridin-3-il-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 143]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 3-piridilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$

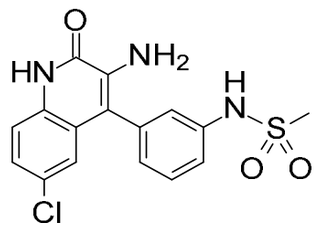
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0413]

Compuesto A46

N-[3-(3-amino-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-4-il)fenil]metansulfonamida

[Fórmula 144]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 3-(metilsulfonilamino)fenilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 364 $[M+H]^+$

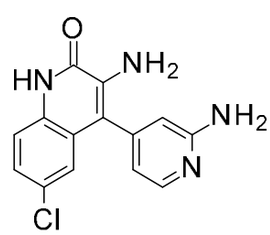
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0414]

Compuesto A47

3-amino-4-(2-aminopiridin-4-il)-6-cloro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 145]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó éster pinacólico de ácido 2-

aminopiridin-4-borónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 287 $[M+H]^+$

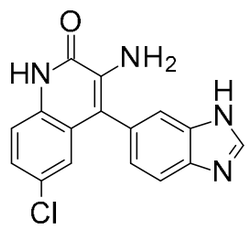
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0415]

Compuesto A48

3-amino-4-(3H-bencimidazol-5-il)-6-cloro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 146]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-bencimidazol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), fosfato de tripotasio y 1,2-dimetoxietano respectivamente en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), carbonato de cesio y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

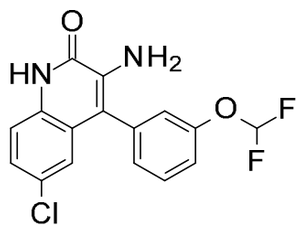
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0416]

Compuesto A50

3-amino-6-cloro-4-[3-(difluorometoxi)fenil]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 147]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 3-(difluorometoxi)fenilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

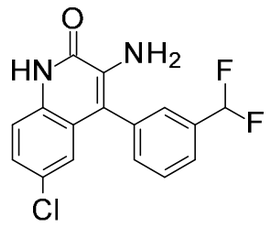
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0417]

Compuesto A51

3-amino-6-cloro-4-[3-(difluorometil)fenil]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 148]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 3-(difluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis

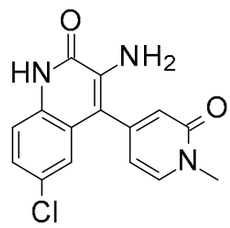
A)

[0418]

Compuesto A52

3-amino-6-cloro-4-(1-metil-2-oxopiridin-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 149]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 302 $[M+H]^+$

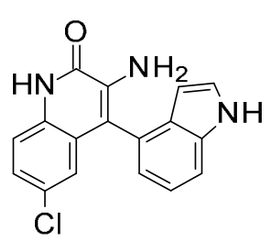
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0419]

Compuesto A53

3-amino-6-cloro-4-(1H-indol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 150]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-

96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido 1H-indol-4-ilborónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 310 $[M+H]^+$

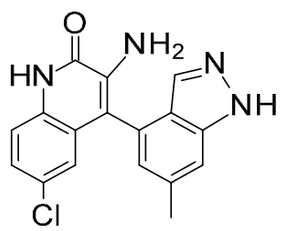
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0420]

Compuesto A55

3-amino-6-cloro-4-(6-metil-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 151]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron ácido 6-metil-1H-indazol-4-il-4-borónico y 1,4-dioxano en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 325 $[M+H]^+$

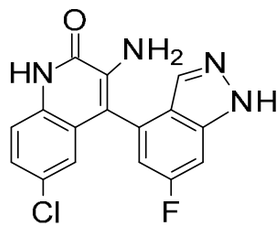
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[0421]

Compuesto A56

3-amino-6-cloro-4-(6-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 152]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 329 $[M+H]^+$

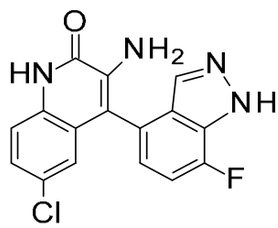
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0422]

Compuesto A57

3-amino-6-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 153]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usó ácido (7-fluoro-1H-indazol-4-il)borónico en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico usado en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 329 $[M+H]^+$

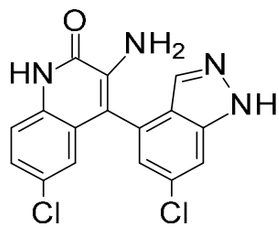
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0423]

Compuesto A58

3-amino-6-cloro-4-(6-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 154]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol y 1,4-dioxano en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

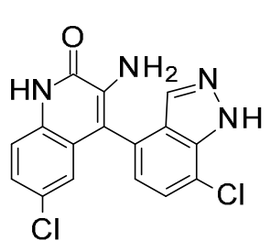
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0424]

Compuesto A59

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 155]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron 7-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol y 1,4-dioxano en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

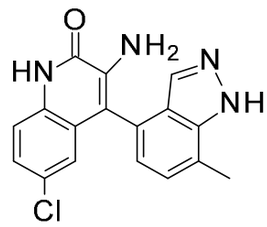
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0425]

Compuesto A60

3-amino-6-cloro-4-(7-metil-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 156]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron 7-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol y 1,4-dioxano en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 325 $[M+H]^+$

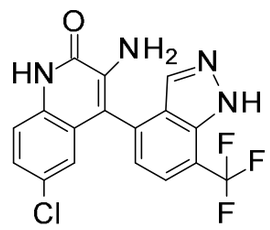
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[0426]

Compuesto A61

3-amino-6-cloro-4-[7-(trifluorometil)-1H-indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 157]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)-1H-indazol y 1,4-dioxano en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 379 $[M+H]^+$

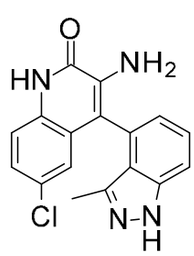
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0427]

Compuesto A62

3-amino-6-cloro-4-(3-metil-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 158]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del

compuesto A49, excepto que se usaron ácido 3-metil-1H-indazol-4-il)borónico, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), fosfato de tripotasio y 1,2-dimetoxietano respectivamente en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), carbonato de cesio y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 325 $[M+H]^+$

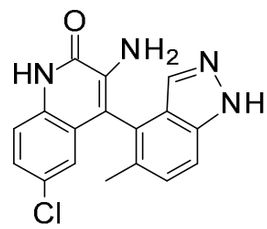
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0428]

Compuesto A63

3-amino-6-cloro-4-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 159]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron ácido [5-metil-1-(oxan-2-il)-1H-indazol-4-il]borónico, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloroformo, 4-antracen-9-il-3-ter-butil-2H-1,3-benzooxafosfol, fosfato de tripotasio y 1,4-dioxano respectivamente en lugar de ácido 1H-indazol-6-ilborónico, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), carbonato de cesio y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 325 $[M+H]^+$

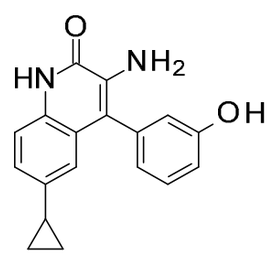
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0429]

Compuesto A65

3-amino-6-ciclopropil-4-(3-hidroxifenil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 160]



LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

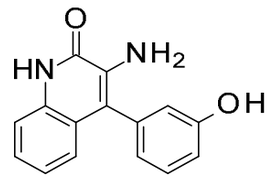
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[0430]

Compuesto A66

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 161]



El compuesto A65 y el compuesto A66 se sintetizaron a partir de 3-amino-6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-1H-quinolin-2-ona (compuesto A41) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-62, excepto que se usaron XPhos Pd G4, carbonato de potasio y ciclopropiltrifluoroborato de potasio en lugar de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de cesio y propiltrifluoroborato de potasio usados en el ejemplo de producción del compuesto a-62.

LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

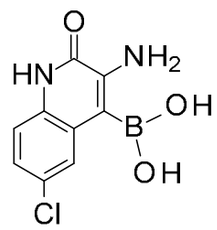
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0431]

Compuesto a-98

Ácido (3-amino-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-4-il)borónico

[Fórmula 162]



Ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96, 1 g, 2,676 mmol) en un recipiente de reacción, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,39 g, 0,535 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,36 g, 5,35 mmol) y acetato de potasio (1,05 g, 10,706 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (30 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua se añadió y luego la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (350 mg, rendimiento del 54,8 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 239 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis S)

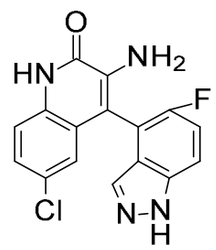
[0432]

Compuesto A67

3-amino-6-cloro-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-

ona

[Fórmula 163]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido (3-amino-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-4-il)borónico (compuesto a-98) y 4-bromo-5-fluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto A49, excepto que se usaron aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloroformo, 4-antracen-9-il-3-ter-butil-2H-1,3-benzooxafosfol, fosfato de tripotasio y 1,4-dioxano respectivamente en lugar de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), carbonato de cesio y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto A49.

LCMS: m/z 329 $[M+H]^+$

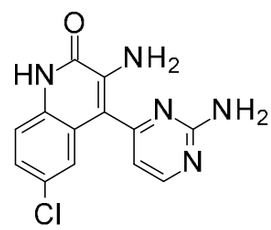
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0433]

Compuesto A69

3-amino-4-(2-aminopirimidin-4-il)-6-cloro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 164]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-(4-bromo-6-cloro-2-oxo-1H-quinolin-3-il)carbamato (compuesto a-96) y 4-(trimetilestannil)-2-[bis(ter-

butoxicarbonil)amino]pirimidina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción de los compuestos a-83 y A22, excepto que se usaron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y ter-butil N-(ter-butoxicarbonil)-N-[4-(trimetilestannil)pirimidin-2-il] carbamato en lugar de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y tributil(1-etoxivinil)estannano usados en el ejemplo de producción del compuesto a-83.

LCMS: m/z 288 $[M+H]^+$

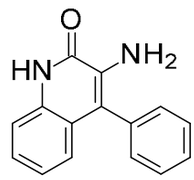
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0434]

Compuesto A70

3-amino-4-fenil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 165]




El compuesto del título se sintetizó en base a la bibliografía previamente informada (Tetrahedron 2008, vol. 64, p. 5139-5146 (Literatura no relacionada con la patente 21)).

LCMS: m/z 237 $[M+H]^+$

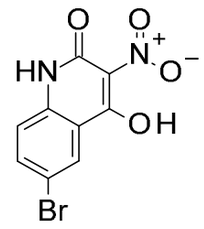
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0435]

Compuesto a-104

6-bromo-4-hidroxi-3-nitro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 166]



6-bromo-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (100 mg, 0,417 mmol) en un recipiente de reacción se suspendió en ácido nítrico al 65 % (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente, luego agua (5 ml) se añadió y el sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (3 ml) para obtener el compuesto del título (76 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 285 $[M+H]^+$

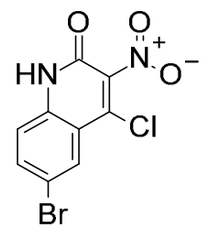
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0436]

Compuesto a-105

6-bromo-4-cloro-3-nitro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 167]



6-bromo-4-hidroxi-3-nitro-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-104, 145 mg, 0,509 mmol) en un recipiente de reacción se suspendió en cloruro de tionilo (1,45 ml), DMF (47,4 µl, 0,61 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (24,9 mg, rendimiento del

16 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

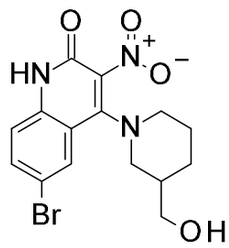
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0437]

Compuesto a-106

6-bromo-4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-3-nitro-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 168]



6-bromo-4-cloro-3-nitro-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-105, 21,9 mg, 0,072 mmol) en un recipiente de reacción se disolvió en DMF (0,44 ml), piperidin-3-ilmetanol (24,9 mg, 0,216 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, agua (0,9 ml) se añadió y luego el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 382 $[M+H]^+$

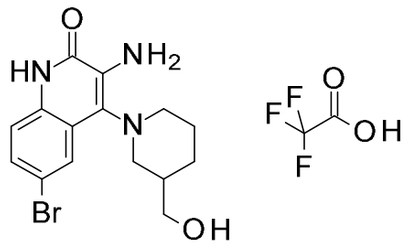
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0438]

Compuesto A71

3-amino-6-bromo-4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato

[Fórmula 169]



6-bromo-4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-3-nitro-1H-quinolin-2-ona (compuesto a-106, 27 mg, 0,071 mmol) en un recipiente de reacción se disolvió en EtOH (0,54 ml), hierro en polvo (39,4 mg, 0,706 mmol) y una solución acuosa saturada de amonio (135 µl) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró usando Celite. El filtrado se concentró, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,05 % de TFA/solución al 0,05 % de TFA acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

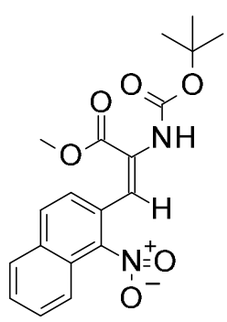
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (condición de análisis H)

[0439]

Compuesto b-1

Metil (E)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato

[Fórmula 170]



Una solución de 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-

(dimetoxifosforil)macetato de etilo (22,6 g, 76,0 mmol) en DCM (300 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (19,5 g, 127,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, 1-nitronaftalen-2-carbaldehído (15,6 g, 77,5 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, DCM se añadió y la mezcla se lavó secuencialmente dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (29,3 g) en forma de una sustancia oleosa.

LCMS: m/z 371 $[M-H]^-$

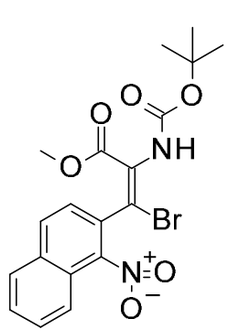
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (condición de análisis A)

[0440]

Compuesto b-3

Metil (Z)-3-bromo-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato

[Fórmula 171]



A una solución de acetato de 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-metilo (compuesto b-1, 5,0 g, 13,4 mmol) en DCM (90 ml) en un recipiente de reacción, N-bromosuccinimida (3,1 g,

17,4 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (2,3 g, 20,1 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La solución obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 449 $[M-H]^-$

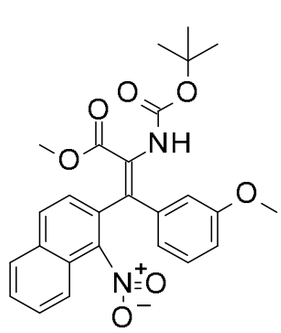
Tiempo de retención de HPLC: 0,94 min (condición de análisis A)

[0441]

Compuesto b-4

Metil (E)-3-(3-metoxifenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato

[Fórmula 172]



A una mezcla de metil (Z)-3-bromo-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato (compuesto b-3, 1,20 g, 2,67 mmol), ácido 3-metoxibencenborónico

(1,22 g, 8,00 mmol), carbonato de cesio (3,04 g, 9,33 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,29 g, 0,40 mmol) en un recipiente de reacción, THF (24 ml) y agua (24 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título 0,66 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 477 $[M-H]^-$

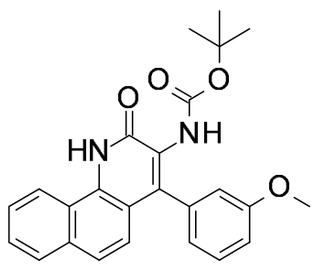
Tiempo de retención de HPLC: 2,87 min (condición de análisis D)

[0442]

Compuesto b-5

Ter-butil N-[4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 173]




A una solución de metil (E)-3-(3-metoxifenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato (compuesto b-4, 598,6 mg, 1,25 mmol) en EtOH (12 ml) en un recipiente de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2,99 ml) y hierro en polvo (349 mg, 6,25 mmol) se

añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró usando Celite y luego se lavó con una solución mixta de acetato de etilo y DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (127 mg, rendimiento del 24 %).

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

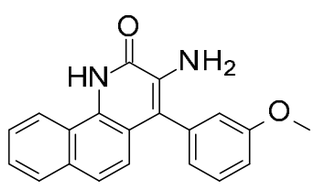
Tiempo de retención de HPLC: 2,43 min (condición de análisis D)

[0443]

Compuesto B1

3-amino-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 174]




A una solución de ter-butil N-[4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato (compuesto b-5, 2,00 g, 4,80 mmol) en DCM (40 ml) en un recipiente de reacción, TFA (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: 317 $[M+H]^+$

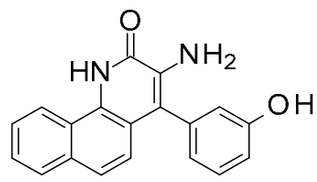
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0444]

Compuesto B2

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 175]



Una solución de 3-amino-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B1, 180 mg, 0,57 mmol) en DCM (8 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (3 ml, 3,0 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió para ajustar la capa acuosa a pH 8 y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (74,5 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

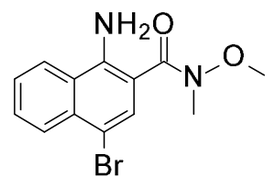
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0445]

Compuesto b-2

1-amino-4-bromo-N-metoxi-N-metilnaftalen-2-carboxamida

[Fórmula 176]



A una solución de ácido 1-amino-4-bromo-naftalen-2-carboxílico (2,00 g, 7,52 mmol) en DMF (20 ml) en un recipiente de

reacción, HATU (3,43 g, 9,02 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,25 g, 12,8 mmol) y DIPEA (5,91 ml, 33,8 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió agua y el sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó con una solución mixta (1:1) de EtOH y agua para obtener el compuesto del título (1,94 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

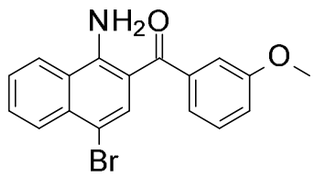
Tiempo de retención de HPLC: 0,82 min (condición de análisis A)

[0446]

Compuesto b-6

(1-amino-4-bromonaftalen-2-il)-(3-metoxifenil)metanona

[Fórmula 177]




Una solución de 1-amino-4-bromo-N-metoxi-N-metilnaftalen-2-carboxamida (compuesto b-2, 200 mg, 0,65 mmol) en THF (2 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta -20 °C, una solución 1 M de bromuro de 3-metoxifenilmagnesio en THF (2,26 ml, 2,26 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción, agua y ácido clorhídrico 1 M se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

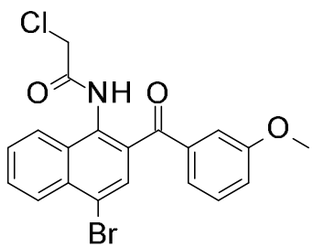
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis A)

[0447]

Compuesto b-7

N-[4-bromo-2-(3-metoxibenzoil)naftalen-1-il]-2-cloroacetamida

[Fórmula 178]




Una solución de (1-amino-4-bromonaftalen-2-il)-(3-metoxifenil)metanona (compuesto b-6, 429 mg, 1,21 mmol) en DCM (8,59 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, piridina (122 µl, 1,51 mmol) y cloruro de cloroacetilo (115 µl, 1,45 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (530 mg) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

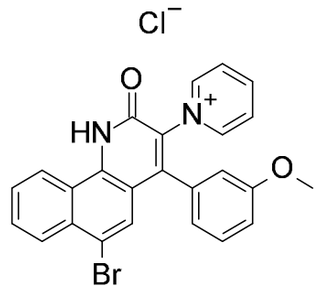
Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis A)

[0448]

Compuesto b-8

6-bromo-4-(3-metoxifenil)-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 179]



Una solución de N-[4-bromo-2-(3-metoxibenzoil)naftalen-1-il]-2-cloroacetamida (compuesto b-7, 540 mg, 1,25 mmol) en piridina (16,2 ml) en un recipiente de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo se añadió y luego el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (520 mg, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 457 $[M]^+$

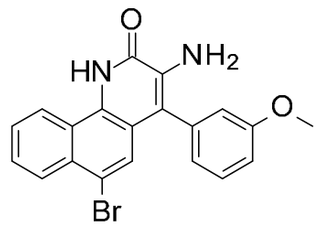
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0449]

Compuesto b-9

3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 180]



A una solución de 6-bromo-4-(3-metoxifenil)-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro (compuesto b-8, 520 mg, 1,1 mmol) en EtOH (5,2 ml) en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (1,04 ml, 21,1 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción, agua se añadió, el sólido se recolectó por filtración y luego se lavó con agua para obtener el compuesto del título (418 mg, rendimiento del 95 %) en

forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

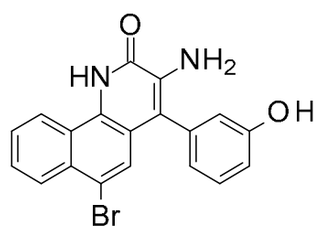
Tiempo de retención de HPLC: 1,03 min (condición de análisis A)

[0450]

Compuesto B4

3-amino-6-bromo-4-(3-hidroxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 181]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B2.

LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

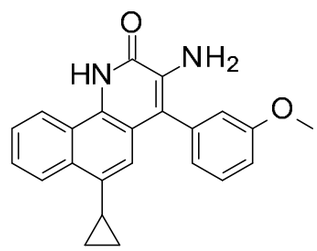
Tiempo de retención de HPLC: 0,86 min (condición de análisis A)

[0451]

Compuesto b-10

3-amino-6-ciclopropil-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 182]




A una solución mixta de 3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-9, 50 mg, 0,13 mmol) en 1,4-

dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) en un recipiente de reacción, DPPF Pd G4 (11,9 mg, 0,013 mmol), carbonato de cesio (124 mg, 0,38 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio (37,4 mg, 0,25 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo se añadió y la mezcla se filtró usando Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 357,5 $[M+H]^+$

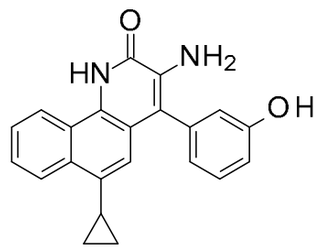
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis A)

[0452]

Compuesto B3

3-amino-6-ciclopropil-4-(3-hidroxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 183]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-ciclopropil-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-10) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B2.

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

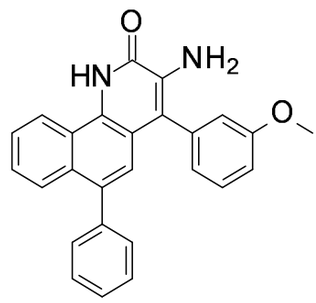
Tiempo de retención de HPLC: 0,86 min (condición de análisis A)

[0453]

Compuesto b-11

3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-fenil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 184]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que se usó ácido fenilborónico en lugar de ciclopropiltrifluoroborato de potasio usado en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

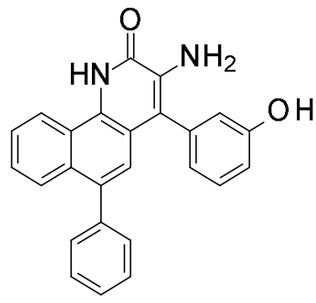
Tiempo de retención de HPLC: 1,05 min (condición de análisis A)

[0454]

Compuesto B5

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-6-fenil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 185]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-fenil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-11) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B2.

LCMS: m/z 379 $[M+H]^+$

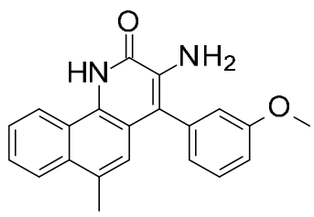
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (condición de análisis A)

[0455]

Compuesto b-12

3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 186]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que se usó trimetilboroxina en lugar de ciclopropiltrifluoroborato de potasio usado en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

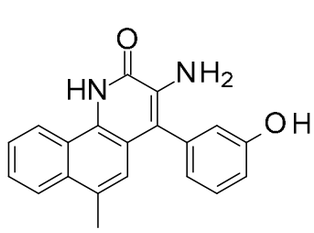
Tiempo de retención de HPLC: 0,95 min (condición de análisis A)

[0456]

Compuesto B6

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 187]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(3-metoxifenil)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-12) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B2.

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

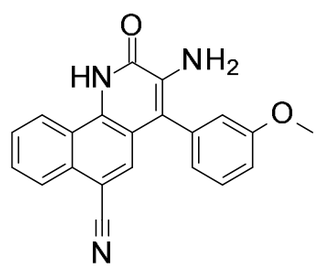
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0457]

Compuesto b-13

3-amino-4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 188]



A una solución de 3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-9, 40 mg, 0,10 mmol) en NMP (0,8 ml) en un recipiente de reacción, cianuro de cobre (I) (27,2 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 200 °C durante 20 min en un tubo sellado usando un reactor de microondas. A la mezcla de reacción, amoníaco acuoso se añadió, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (35,5 mg, rendimiento del 83 %).

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

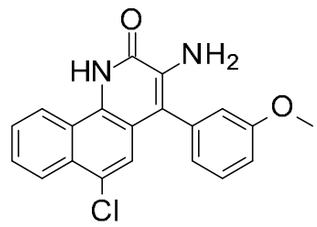
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0458]

Compuesto b-14

3-amino-6-cloro-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 189]



A una solución de 3-amino-6-bromo-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-9, 30 mg, 0,08 mmol) en NMP (0,6 ml) en un recipiente de reacción, cloruro de cobre (I) (30,1 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en un tubo sellado usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 94 %).

LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

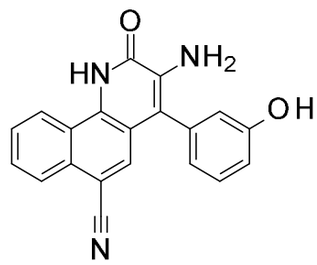
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis A)

[0459]

Compuesto B7

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 190]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-6-carbonitrilo (compuesto b-13) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B2.

LCMS: m/z 328 $[M+H]^+$

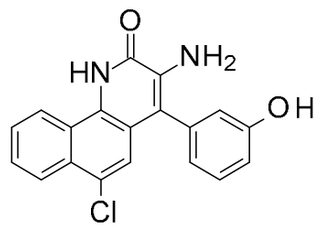
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0460]

Compuesto B8

3-amino-6-cloro-4-(3-hidroxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 191]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-cloro-4-(3-metoxifenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-14) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B2.

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

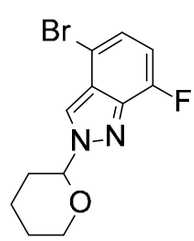
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0461]

Compuesto c-3

4-bromo-7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 192]




A una solución de 4-bromo-7-fluoro-1H-indazol (15 g, 69,8 mmol) en DCM (349 ml) en un recipiente de reacción, 3,4-dihidro-2H-pirano (11,74 g, 140 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (3,51 g, 13,95 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (19,4 g, rendimiento del 93 %) en forma de un líquido incoloro.

LCMS: m/z 299 $[M+H]^+$

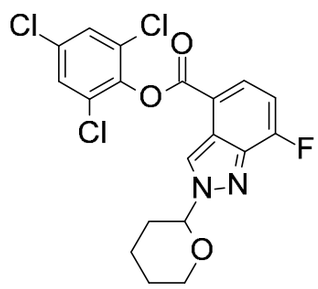
Tiempo de retención de HPLC: 1,24 min (condición de análisis F)

[0462]

Compuesto c-4

(2,4,6-triclorofenil)7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

[Fórmula 193]




A una mezcla de 4-bromo-7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol (compuesto c-3, 30,0 g, 100 mmol) y trietilamina (28,0 ml, 201 mmol) en un recipiente de reacción, tolueno (436 ml) se añadió y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. A la mezcla de reacción, acetato de paladio (II) (0,68 g, 3,01 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,48 g, 6,02 mmol) se añadieron, el recipiente de reacción luego se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. A la mezcla de reacción, una solución de 2,4,6-triclorofenil formiato (27,1 g, 120 mmol) en tolueno (65,1 ml) que se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno se añadió por goteo a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min y se

concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

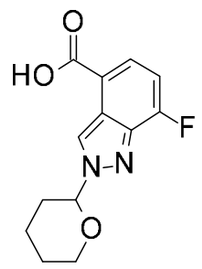
Tiempo de retención de HPLC: 1,59 min (condición de análisis F)

[0463]

Compuesto c-5

Ácido 7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico

[Fórmula 194]



A una suspensión del producto crudo de (2,4,6-triclorofenil) 7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato (compuesto c-4) en THF (400 ml) en un recipiente de reacción, una solución acuosa 2,5 M de hidróxido de sodio (160 ml, 400 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró usando Celite. Al filtrado, una solución acuosa 2,5 M de ácido fosfórico (400 mmol, 160 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo y THF. La capa orgánica se extrajo tres veces con una solución acuosa de carbonato de sodio y agua y luego la capa acuosa obtenida se filtró. Al filtrado, una solución acuosa 2,5 M de ácido fosfórico (400 mmol, 160 ml) se añadió y el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (24,01 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 263 $[M-H]^-$

Tiempo de retención de HPLC: 0,86 min (condición de análisis

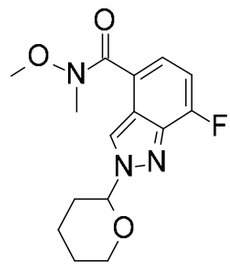
F)

[0464]

Compuesto c-6

7-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 195]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico (compuesto c-5) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 308 $[M+H]^+$

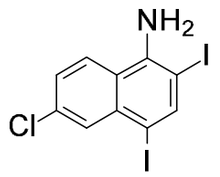
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis F)

[0465]

Compuesto b-24

6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-amina

[Fórmula 196]



A una solución de 6-cloro-naftalen-1-ilamina (0,263 g, 1,48 mmol) en DMSO (4,23 ml) en un recipiente de reacción, N-yodosuccinimida (0,68 g, 3,04 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y DCM se

añadieron y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (0,89 g).

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

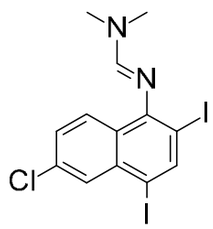
Tiempo de retención de HPLC: 1,12 min (condición de análisis Q)

[0466]

Compuesto b-25

(E)-N'-(6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 197]




A una mezcla del producto crudo (0,89 g) de 6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-amina (compuesto b-24) y N,N-dimetilformamidadimetilacetal (1,1 ml, 8,26 mmol) en un recipiente de reacción, EtOH (3,4 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,69 g, rendimiento del 67 %) en forma de una sustancia oleosa.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

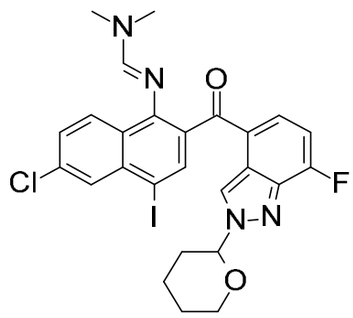
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis Q)

[0467]

Compuesto b-26

(E)-N'-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 198]



A una mezcla de (E)-N'-(6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-6, 218 mg, 0,709 mmol) y 7-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto b-25, 516 mg, 1,06 mmol) en un recipiente de reacción, THF (3,55 ml) se añadió, la mezcla se enfrió hasta -40 °C, una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (928 µl, 1,21 mmol) se añadió por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (370 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

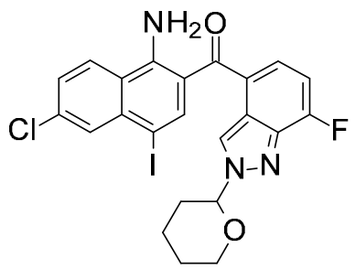
Tiempo de retención de HPLC: 1,01 min (condición de análisis Q)

[0468]

Compuesto b-27

(1-amino-6-cloro-4-yodonaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 199]




A una solución de (E)-N'-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-26, 70 mg, 0,116 mmol) en DMSO (964 µl) en un recipiente de reacción, una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (116 µl, 0,579 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (75 mg) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

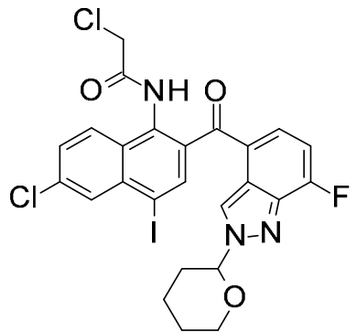
Tiempo de retención de HPLC: 1,15 min (condición de análisis Q)

[0469]

Compuesto b-28

2-cloro-N-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]acetamida

[Fórmula 200]



Una solución de (1-amino-6-cloro-4-yodonaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-27, 73,3 mg, 0,133 mmol) en DCM (1,33 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, cloruro de cloroacetilo (18,2 µl, 0,23 mmol) y piridina (21,57 µl, 0,267 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 20 min para obtener una solución del compuesto del título en DCM.

LCMS: m/z 626 $[M+H]^+$

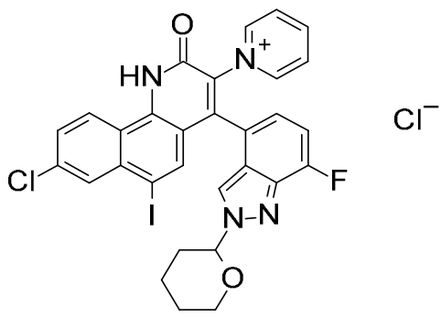
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis Q)

[0470]

Compuesto b-29

8-cloro-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-yodo-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 201]



A la solución de 2-cloro-N-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]acetamida (compuesto b-28) en DCM, piridina (677 µl, 0,133 mmol) se añadió, DCM se destiló por concentración a presión reducida y la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 min para obtener una solución del compuesto del

título en piridina.

LCMS: m/z 651 $[M]^+$

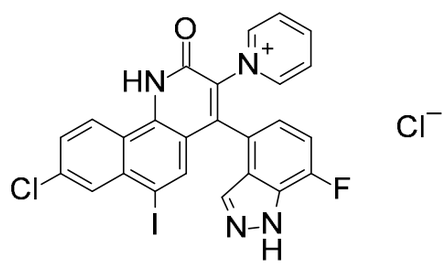
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis Q)

[0471]

Compuesto b-30

8-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-3-piridin-1-io-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 202]



La solución de 8-cloro-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-yodo-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro (compuesto b-29) en piridina se enfrió hasta 0 °C, a ácido clorhídrico 12 M (0,11 ml, 1,33 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 90 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (66 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 567 $[M]^+$

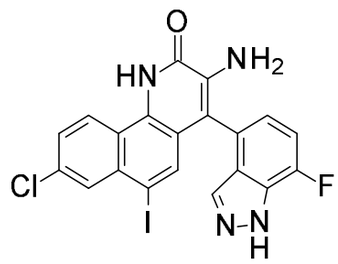
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis Q)

[0472]

Compuesto B13

3-amino-8-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 203]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-3-piridin-1-io-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro (compuesto b-30) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

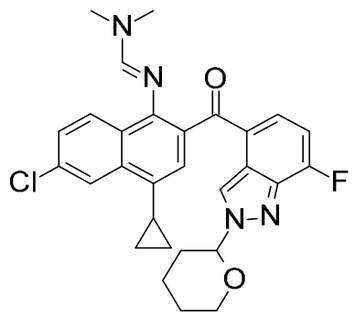
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis A)

[0473]

Compuesto b-31

N'-[6-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 204]



A una solución de (E)-N'-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-26, 106 mg, 0,175 mmol) y XPhos Pd G4 (26,7 mg) en DMA (1,75 ml) en un recipiente de reacción, una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF (736 µl, 0,368

mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (29,5 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

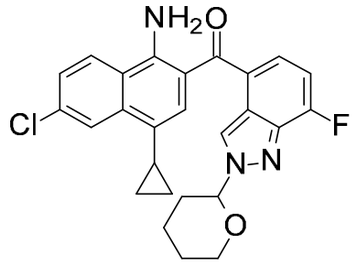
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis R)

[0474]

Compuesto b-32

(1-amino-6-cloro-4-ciclopropilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 205]




El compuesto del título se sintetizó a partir de N'-[6-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-31) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis

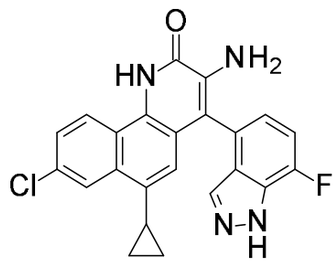
R)

[0475]

Compuesto B14

3-amino-8-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 206]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-6-cloro-4-ciclopropilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-32) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y el compuesto b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

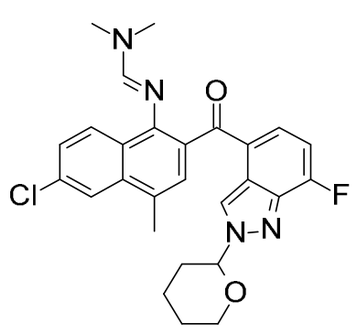
Tiempo de retención de HPLC: 0,82 min (condición de análisis A)

[0476]

Compuesto b-36

(E)-N'-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-metilnaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 207]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-26) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-31, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-31.

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

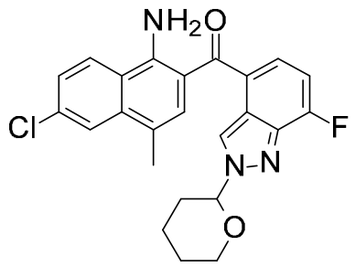
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis Q)

[0477]

Compuesto b-37

(1-amino-6-cloro-4-metilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 208]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-metilnaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

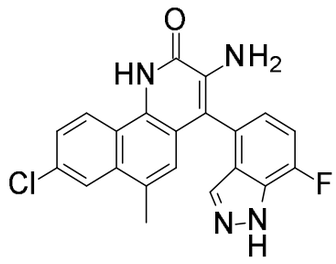
Tiempo de retención de HPLC: 1,06 min (condición de análisis Q)

[0478]

Compuesto B15

3-amino-8-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 209]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-6-cloro-4-metilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-37) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y el compuesto b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

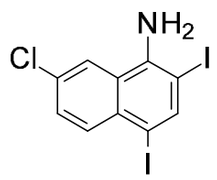
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis A)

[0479]

Compuesto b-16

7-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-amina

[Fórmula 210]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-cloronaftalen-1-amina clorhidrato en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-24.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,11 min (condición de análisis

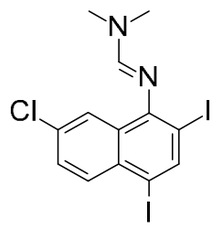
Q)

[0480]

Compuesto b-17

(E)-N'-(7-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 211]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-amina (compuesto b-16) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

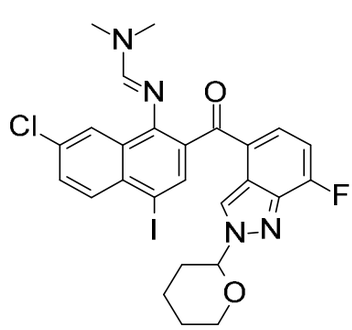
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis Q)

[0481]

Compuesto b-18

(E)-N'-[7-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 212]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(7-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-17) en las mismas condiciones que el ejemplo de

producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

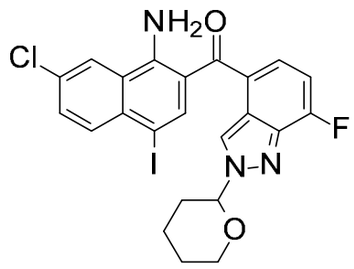
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis Q)

[0482]

Compuesto b-19

(1-amino-7-cloro-4-yodonaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 213]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[7-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-18) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

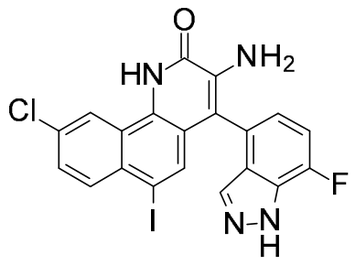
Tiempo de retención de HPLC: 1,15 min (condición de análisis Q)

[0483]

Compuesto B9

3-amino-9-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 214]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-7-cloro-4-yodonaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-19) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y el compuesto b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

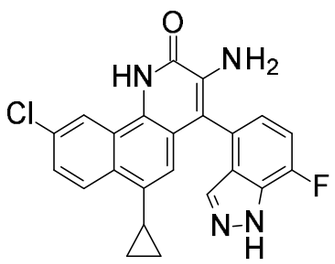
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis A)

[0484]

Compuesto B10

3-amino-9-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 215]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-9-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-31.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,83 min (condición de análisis

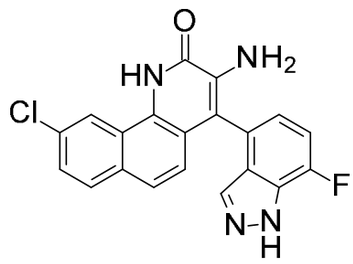
A)

[0485]

Compuesto B11

3-amino-9-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 216]



A 3-amino-9-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B9, 34 mg, 0,067 mmol), Xantphos Pd G4 (6,83 mg, 6,74 µmol), ácido fórmico (5,43 µl, 0,141 mmol) y trietilamina (28,2 µl, 0,20 mmol) en un recipiente de reacción, DMA (674 µl) se añadió y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 379 $[M+H]^+$

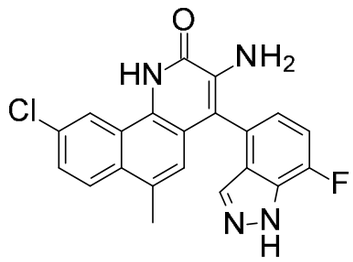
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[0486]

Compuesto B12

3-amino-9-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 217]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-9-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que se usaron carbonato de potasio, un compuesto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM y trimetilboroxina en lugar de carbonato de cesio, DPPF Pd G4 y ciclopropiltrifluoroborato de potasio usados en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

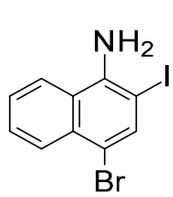
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis A)

[0487]

Compuesto b-59

4-bromo-2-yodonaftalen-1-amina

[Fórmula 218]




A una solución de 4-bromonaftalen-1-amina (1,00 g, 4,50 mmol) en DMSO (10 ml) en un recipiente de reacción, N-yodosuccinimida (1,06 g, 4,73 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (50 ml) se añadió y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa

al 20 % de tiosulfato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (0,88 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

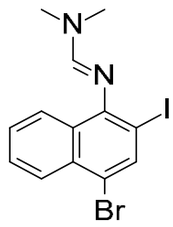
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis A)

[0488]

Compuesto b-60

(E)-N'-(4-bromo-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 219]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-2-yodonaftalen-1-amina (compuesto b-59) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

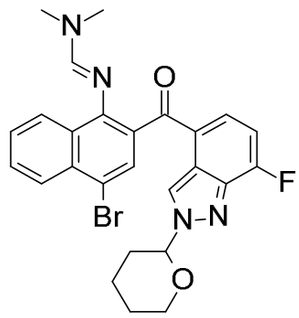
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0489]

Compuesto b-61

(E)-N'-[4-bromo-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 220]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-60) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

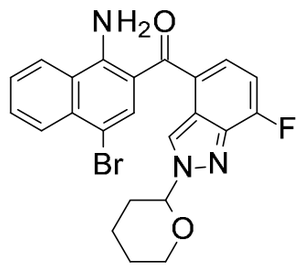
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0490]

Compuesto b-62

(1-amino-4-bromonaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 221]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-61) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

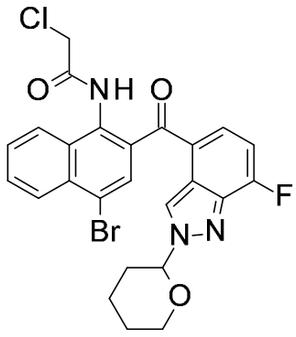
Tiempo de retención de HPLC: 1,06 min (condición de análisis A)

[0491]

Compuesto b-63

N-[4-bromo-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-2-cloroacetamida

[Fórmula 222]



Una solución de (1-amino-4-bromonaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-62, 301 mg, 0,643 mmol) en DCM (4,8 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, cloruro de cloroacetilo (0,061 ml, 0,77 mmol) y piridina (0,067 ml, 0,84 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 544 $[M+H]^+$

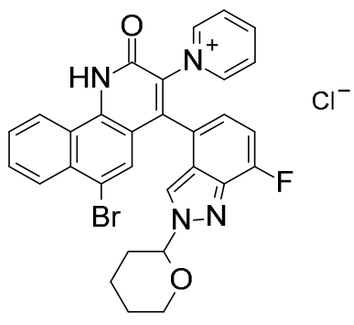
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (condición de análisis A)

[0492]

Compuesto b-64

6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 223]



Al producto crudo de N-[4-bromo-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-2-cloroacetamida (compuesto b-63) en un recipiente de reacción, se añadió piridina y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora para obtener una solución del compuesto del título en piridina.

LCMS: m/z 569 $[M]^+$

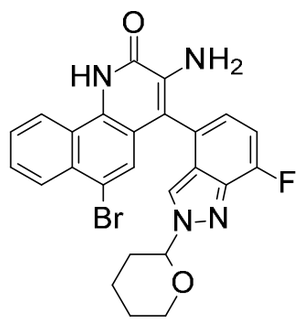
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0493]

Compuesto b-65

3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 224]




A la solución de 6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro (compuesto b-64) en piridina en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (0,32 ml, 6,43 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

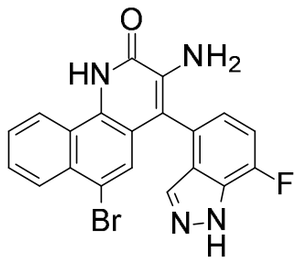
Tiempo de retención de HPLC: 0,95 min (condición de análisis A)

[0494]

Compuesto B21

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 225]




El producto crudo de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-65) en un recipiente de reacción se suspendió en DCM (3,9 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Una solución al 5 % de cloruro de hidrógeno en MeOH (7,81 ml, 12,9 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (285 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

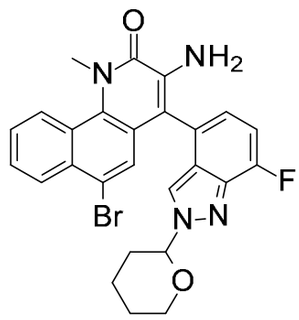
Tiempo de retención de HPLC: 0,77 min (condición de análisis A)

[0495]

Compuesto b-75

3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1-metilbenzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 226]



A una solución de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-65, 50 mg, 0,090 mmol) en DMA (904 µl) en un recipiente de reacción, carbonato de potasio (31,2 mg, 0,226 mmol) y yodometano (16,9 µl, 0,271 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

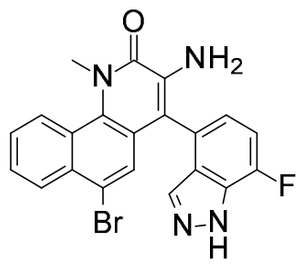
Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis A)

[0496]

Compuesto B33

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1-metilbenzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 227]



La solución de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1-metilbenzo[h]quinolin-2-ona (compuesto b-75) en DMA en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, una solución al 5 % de cloruro de hidrógeno en MeOH (1,37 ml, 2,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,1 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se

filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (1,5 mg, rendimiento del 3,8 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

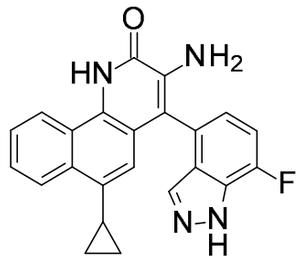
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[0497]

Compuesto B22

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 228]




A una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21, 30 mg, 0,071 mmol) y CPhos Pd G3 (5,72 mg, 7,09 µmol) en DMA (0,35 ml) en un recipiente de reacción, una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF (0,58 ml, 0,29 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Además, CPhos Pd G3 (2,9 mg, 3,6 µmol) y una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF (0,29 ml, 0,145 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, ácido fórmico (0,2 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución

acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (8,5 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

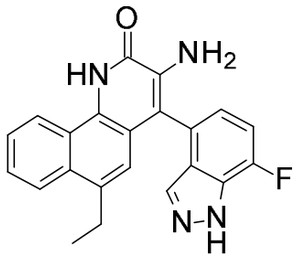
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0498]

Compuesto B23

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 229]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución de aproximadamente 1 M de dietilzinc en hexano en lugar de una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

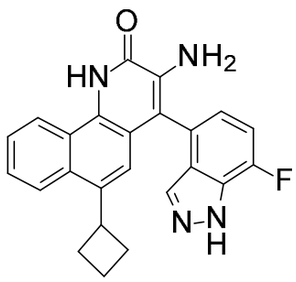
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0499]

Compuesto B24

3-amino-6-ciclobutil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 230]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutilzinc en hexano en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

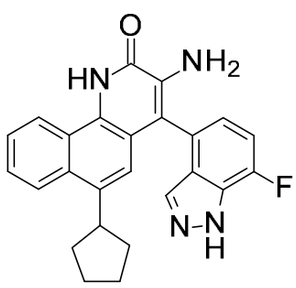
Tiempo de retención de HPLC: 0,82 min (condición de análisis A)

[0500]

Compuesto B25

3-amino-6-ciclopentil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 231]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 0,5

M de bromuro de ciclopentilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

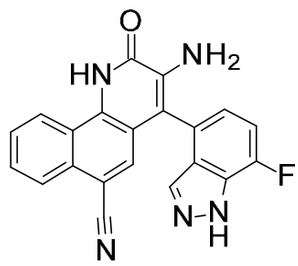
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[0501]

Compuesto B26

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 232]




Una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21, 30 mg, 0,071 mmol) en DMA (0,709 ml) se añadió a recipiente de reacción, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno, luego cianuro de zinc (25,0 mg, 0,213 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,2 mg, 7,1 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y ácido fórmico (0,1 ml) y agua (1,4 ml) se añadieron. El sólido se recolectó por filtración y luego se lavó con un solvente mixto de DMA/agua (1:2) y acetonitrilo, MeOH y DCM. El sólido se suspendió en acetonitrilo mientras se agitaba y el sólido se recolectó por filtración se lavó con acetonitrilo y MeOH para obtener el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un

sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

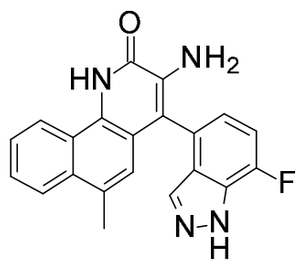
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0502]

Compuesto B27

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 233]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22. Una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

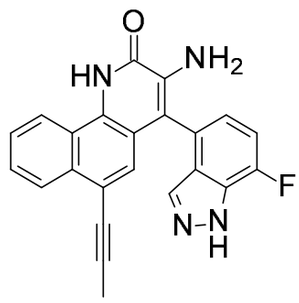
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0503]

Compuesto B28

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-prop-1-inil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 234]



3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21, 20 mg, 0,047 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,32 mg, 4,72 µmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (3,9 mg, 9,45 µmol), ácido 2-butinoico (4,37 mg, 0,052 mmol), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (14,25 µl, 0,095 mmol) y DMA desgasificada (0,709 ml) se añadieron al recipiente de reacción y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas, luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,1 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (2,5 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 383 $[M+H]^+$

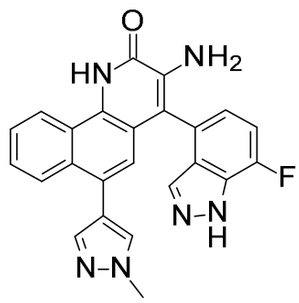
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0504]

Compuesto B29

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 235]



3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21, 20 mg, 0,047 mmol), carbonato de cesio (46,2 mg, 0,142 mmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (11,9 mg, 0,095 mmol), XPhos Pd G4 (40,7 mg, 0,047 mmol) y una solución mixta de DMA desgasificada (315 µl) y agua desgasificada (158 µl) se añadieron al recipiente de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,1 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (17,2 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

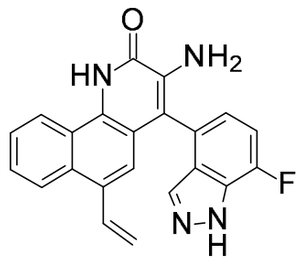
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0505]

Compuesto B30

3-amino-6-etenil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 236]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29, excepto que se usó viniltrifluoroborato de potasio en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usado en el ejemplo de producción del compuesto B29.

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

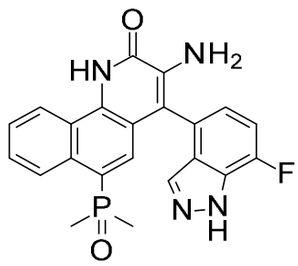
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0506]

Compuesto B31

3-amino-6-dimetilfosforil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 237]



3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B21, 20 mg, 0,047 mmol), óxido de dimetilfosfina (10 mg, 0,128 mmol), Xantphos Pd G4 (4,55 mg, 4,73 µmol), fosfato de tripotasio (25,1 mg, 0,118 mmol) y NMP desgasificado (0,47 ml) se añadieron al recipiente de reacción y

se calentaron a 150 °C durante 30 min en un tubo sellado usando un reactor de microondas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,1 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (12,8 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido blanco.

LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

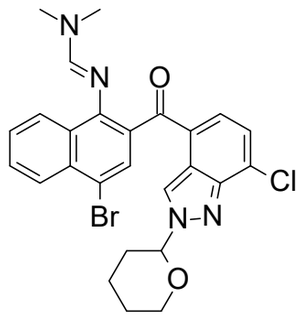
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0507]

Compuesto b-66

(E)-N'-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 238]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-60) y [7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona (compuesto a-54) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó una solución 0,75 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF en lugar de la solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

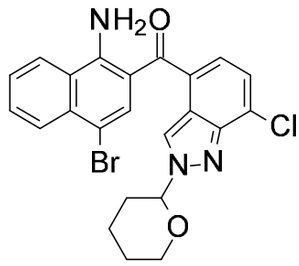
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0508]

Compuesto b-67

(1-amino-4-bromonaftalen-2-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 239]




(E)-N'-[4-bromo-2-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-66, 150 mg, 0,278 mmol) en un recipiente de reacción se disolvió en una solución mixta de 2-propanol (1,85 ml) y agua (0,93 ml), una solución acuosa 1,5 M de hidróxido de litio (1,39 mmol, 926 µl) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción, agua (1 ml) se añadió y el sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó secuencialmente con una solución mixta de isopropanol y agua, agua y MeOH para obtener el compuesto del título (108,5 mg, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis A)

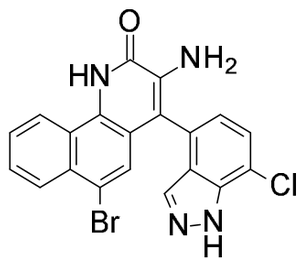
[0509]

Compuesto B36

3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-

benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 240]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-4-bromonaftalen-2-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-67) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-63, b-64, b-65 y B21.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

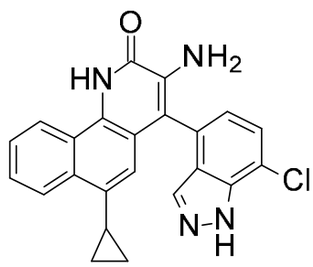
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis A)

[0510]

Compuesto B37

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 241]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis

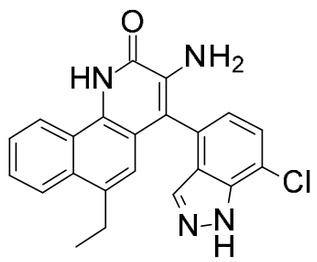
A)

[0511]

Compuesto B38

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 242]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución aproximadamente 1 M de dietilzinc en hexano en lugar de una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

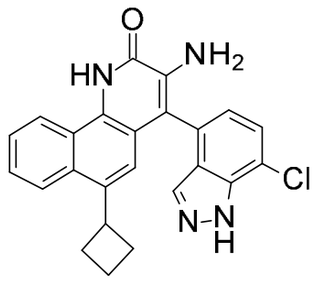
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0512]

Compuesto B39

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 243]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutilzinc en hexano en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

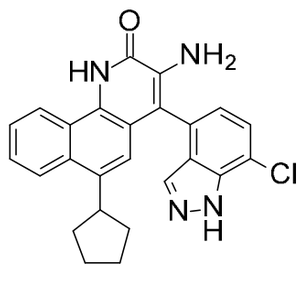
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[0513]

Compuesto B40

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopentil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 244]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 0,5 M de bromuro de ciclopentilzinc en THF en lugar de la solución 0,5

M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

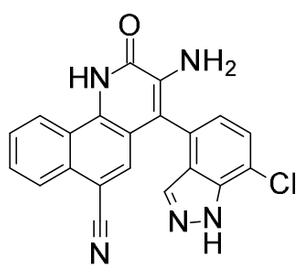
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis A)

[0514]

Compuesto B41

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 245]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B26.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

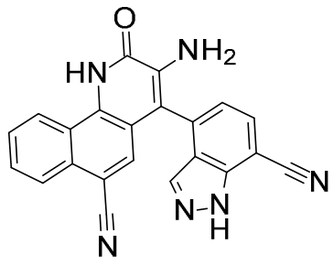
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0515]

Compuesto B42

3-amino-4-(7-ciano-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 246]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B26, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) usado en el ejemplo de producción del compuesto B26.

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

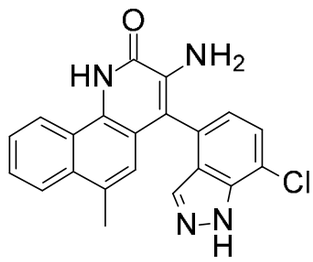
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0516]

Compuesto B43

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 247]



LCMS: m/z 375 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

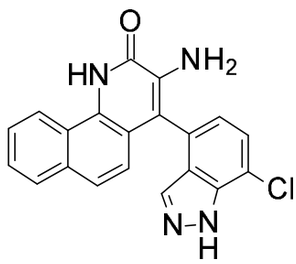
[0517]

Compuesto B44

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-

ona

[Fórmula 248]



B43 y B44 se sintetizaron a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29, excepto que se usaron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y trimetilboroxina en lugar de XPhos Pd G4 y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usados en el ejemplo de producción del compuesto B29.

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

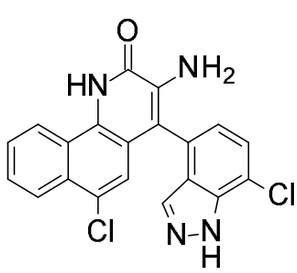
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0518]

Compuesto B45

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 249]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B36) en las mismas condiciones que el ejemplo de

producción del compuesto b-14, excepto que no se usó el reactor de microondas en el ejemplo de producción del compuesto b-14 y se llevaron a cabo el calentamiento y la agitación.

LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

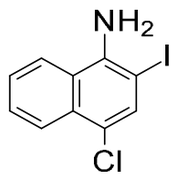
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0519]

Compuesto b-76

4-cloro-2-yodonaftalen-1-amina

[Fórmula 250]



LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

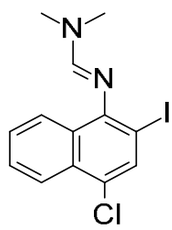
Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis A)

[0520]

Compuesto b-77

(E)-N'-(4-cloro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 251]



(1) A una solución de 4-cloronaftalen-1-amina (300 mg, 1,689 mmol) en DMSO (3 ml) en un recipiente de reacción, N-yodosuccinimida (399 mg, 1,77 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una solución de

4-cloro-2-yodonaftalen-1-amina (compuesto b-76) en DMSO.

(2) A una solución del compuesto obtenido b-76 en DMSO, N,N-dimetilformamidadimetilacetal (0,905 ml, 6,76 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico y acetonitrilo se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener (E)-N'-(4-cloro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-77, 564 mg, rendimiento del 93 %) en forma de una sustancia oleosa.

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

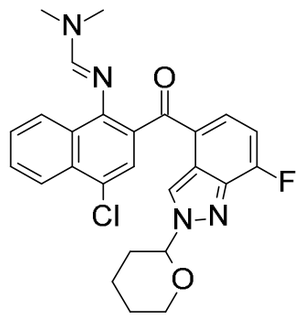
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0521]

Compuesto b-78

(E)-N'-[4-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 252]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-cloro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-77) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

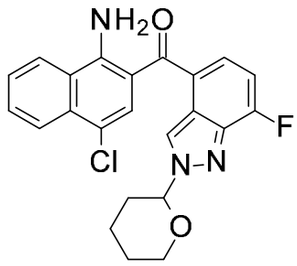
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0522]

Compuesto b-79

(1-amino-4-cloronaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 253]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-78) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

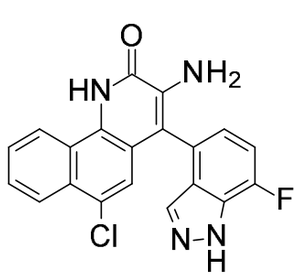
Tiempo de retención de HPLC: 1,04 min (condición de análisis A)

[0523]

Compuesto B34

3-amino-6-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 254]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-4-cloronaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-79) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-63, b-64, b-65 y B21.

LCMS: m/z 379 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,77 min (condición de análisis A)

[0524]

Compuesto b-83

4-fluoro-2-yodonaftalen-1-amina

[Fórmula 255]




A una solución de 4-fluoronaftalen-1-amina (600 mg, 3,72 mmol) en DMSO (6 ml) en un recipiente de reacción, TFA (315 µl, 4,09 mmol) y N-yodosuccinimida (854 mg, 3,8 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min para obtener una solución del compuesto del título en DMSO.

LCMS: m/z 288 $[M+H]^+$

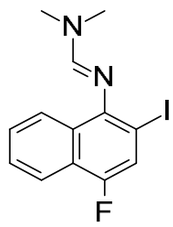
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis B)

[0525]

Compuesto b-84

(E)-N'-(4-fluoro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 256]



A la solución de compuesto b-83 en DMSO, N,N-dimetilformamidadimetilacetal (3,97 ml, 29,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa y cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (971 mg, rendimiento del 76 %).

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

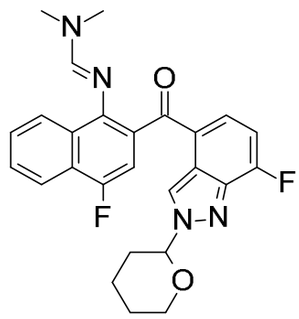
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis B)

[0526]

Compuesto b-85

(E)-N'-[4-fluoro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 257]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-fluoro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-84) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

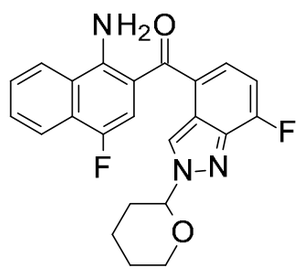
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis B)

[0527]

Compuesto b-86

(1-amino-4-fluoronaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 258]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-fluoro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-85) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27, excepto que se usó una solución acuosa 1,5 M de hidróxido de litio en lugar de la solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio usada en el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

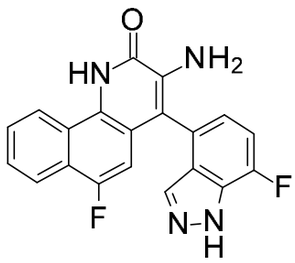
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis B)

[0528]

Compuesto B35

3-amino-6-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 259]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-4-fluoronaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-86) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-63, b-64, b-65 y B21.

LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

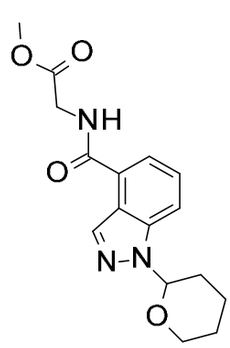
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis B)

[0529]

Compuesto b-90

Metil 2-[[1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]amino]acetato

[Fórmula 260]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxílico en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó clorhidrato de éster de glicinmetilo en lugar de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina usado en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

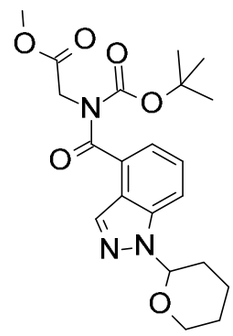
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis F)

[0530]

Compuesto b-91

Metil 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil-[1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]amino]acetato

[Fórmula 261]



A una solución de metil 2-[[1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]amino]acetato (compuesto b-90, 105 g, 332 mmol) en THF (1,1 l) en un recipiente de reacción, di-ter-butil dicarbonato (145 g, 663 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4,05 g, 33,2 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción mixta, acetato de etilo (525 ml) se añadió y la mezcla se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 13 % salmuera y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, hexano (1,58 l) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con hexano (315 ml) para obtener el compuesto del título (136 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis F)

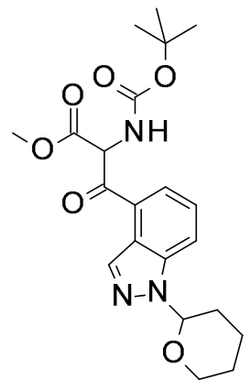
[0531]

Compuesto b-92

Metil 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-[1-(oxan-2-

il)indazol-4-il]-3-oxopropanoato

[Fórmula 262]



Una solución de metil 2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil-[1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]amino]acetato (compuesto b-91, 10 g, 23,95 mmol) en THF (150 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, una solución 1 M de ter-butóxido de potasio en THF (2,4 ml, 2,4 mmol) y una solución 1 M de LiHMDS en THF (25,2 ml, 25,2 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 30 min para obtener una solución del compuesto del título en THF.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

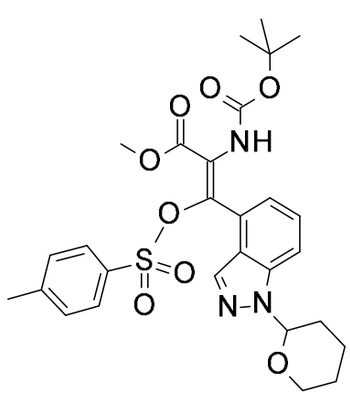
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis E)

[0532]

Compuesto b-93

Metil (E)-3-(4-metilfenil)sulfoniloxi-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]prop-2-enoato

[Fórmula 263]



A una solución de metil 2-[(2-metilpropan-2-

il)oxicarbonilamino]-3-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-oxopropanoato (compuesto b-92) en THF en un recipiente de reacción, una solución de anhídrido p-toluensulfónico (8,6 g, 26,3 mmol) en THF (50 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 10 % de ácido fórmico se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (10,6 g, rendimiento del 78 %).

LCMS: m/z 572 $[M+H]^+$

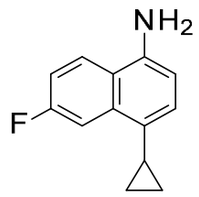
Tiempo de retención de HPLC: 3,04 min (condición de análisis E)

[0533]

Compuesto b-99

4-ciclopropil-6-fluoronaftalen-1-amina

[Fórmula 264]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-6-fluoronaftalen-1-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-31, excepto que se usó CPhos Pd G3 en lugar de XPhos Pd G4 usado en el ejemplo de producción del compuesto b-31.

LCMS: m/z 202 $[M+H]^+$

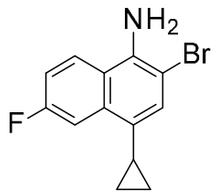
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[0534]

Compuesto b-100

2-bromo-4-ciclopropil-6-fluoronaftalen-1-amina

[Fórmula 265]



Una solución de 4-ciclopropil-6-fluoronaftalen-1-amina (compuesto b-99, 218 mg, 1,08 mmol) en DMF (4,36 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, N-bromosuccinimida (174 mg, 1,68 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora. Además, N-bromosuccinimida (19,28 mg, 0,108 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (239 mg, rendimiento del 79 %).

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

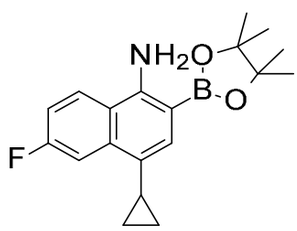
Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis B)

[0535]

Compuesto b-101

4-ciclopropil-6-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina

[Fórmula 266]



A una solución de 2-bromo-4-ciclopropil-6-fluoronaftalen-1-amina (compuesto b-100, 235 mg, 0,839 mmol) en tolueno (4,7 ml) en un recipiente de reacción, ácido acético (101 µl, 1,762 mmol),

bis(pinacolato)diboro (320 mg, 1,26 mmol) y carbonato de potasio (232 mg, 1,68 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción, dicloruro de [1,4-bis(difenilfosfino)butan]paladio (II) (50,7 mg, 0,084 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró y el filtrado obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (195,8 mg, rendimiento del 71 %).

LCMS: m/z 328 $[M+H]^+$

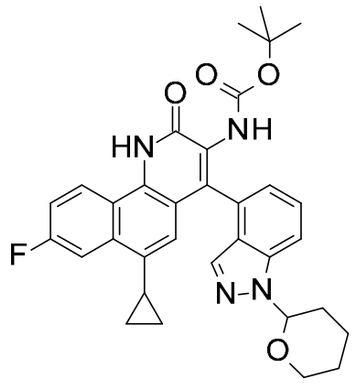
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis B)

[0536]

Compuesto b-102

Ter-butil N-[6-ciclopropil-8-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 267]




A una solución mixta de metil (E)-3-(4-metilfenil)sulfoniloxi-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]prop-2-enoato (compuesto b-93, 120 mg, 0,21 mmol) en 4-metiltetrahidropirano (2,4 ml) y agua (360 µl) en un recipiente de reacción, 4-ciclopropil-6-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina (compuesto b-101, 68,7 mg, 0,21 mmol), carbonato de sodio (44,5 mg, 0,42 mmol),

dicloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butan]paladio (II) (12,67 mg, 0,021 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. A la solución de reacción mixta, agua se añadió, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (72 mg, rendimiento del 60 %).

LCMS: m/z 569 $[M+H]^+$

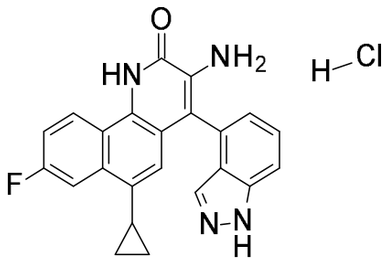
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis B)

[0537]

Compuesto B48

3-amino-6-ciclopropil-8-fluoro-4-(1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; clorhidrato

[Fórmula 268]




A ter-butil N-[6-ciclopropil-8-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato (compuesto b-102, 72 mg, 0,127 mmol) en un recipiente de reacción, una solución al 5 % de cloruro de hidrógeno en MeOH se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción, TBME se añadió y la mezcla se agitó. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con TBME para obtener el compuesto del título (34,3 mg, rendimiento del 64,4 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

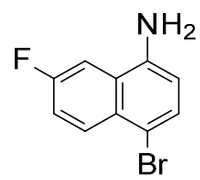
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis B)

[0538]

Compuesto b-94

4-bromo-7-fluoronaftalen-1-amina

[Fórmula 269]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-fluoronaftalen-1-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 240 $[M+H]^+$

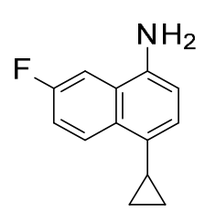
Tiempo de retención de HPLC: 1,02 min (condición de análisis B)

[0539]

Compuesto b-95

4-ciclopropil-7-fluoronaftalen-1-amina

[Fórmula 270]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-7-fluoronaftalen-1-amina (compuesto b-94) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usaron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo y acetato de paladio (II) en lugar de CPhos Pd G3 usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 202 $[M+H]^+$

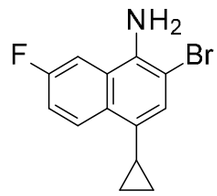
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis B)

[0540]

Compuesto b-96

2-bromo-4-ciclopropil-7-fluoronaftalen-1-amina

[Fórmula 271]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-ciclopropil-7-fluoronaftalen-1-amina (compuesto b-95) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

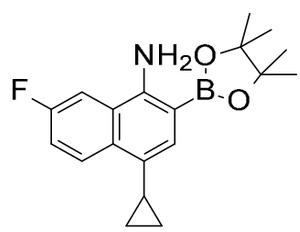
Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis B)

[0541]

Compuesto b-97

4-ciclopropil-7-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina

[Fórmula 272]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-4-ciclopropil-7-fluoronaftalen-1-amina (compuesto b-96) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-101.

LCMS: m/z 328 $[M+H]^+$

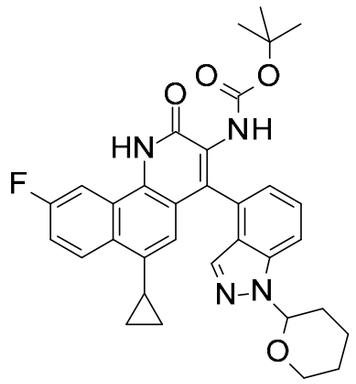
Tiempo de retención de HPLC: 1,08 min (condición de análisis B)

[0542]

Compuesto b-98

Ter-butil N-[6-ciclopropil-9-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 273]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-ciclopropil-7-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina (compuesto b-97) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-102.

LCMS: m/z 569 $[M+H]^+$

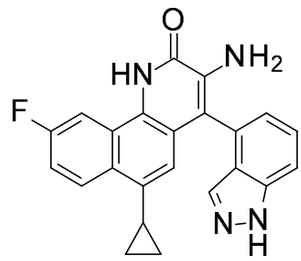
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis B)

[0543]

Compuesto B47

3-amino-6-ciclopropil-9-fluoro-4-(1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 274]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[6-ciclopropil-9-fluoro-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato (compuesto b-98) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B48.

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

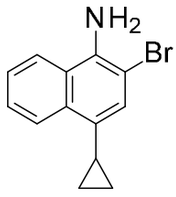
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis B)

[0544]

Compuesto b-103

2-bromo-4-ciclopropilnaftalen-1-amina

[Fórmula 275]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-ciclopropilnaftalen-1-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó NMP en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 262 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,95 min (condición de análisis A)

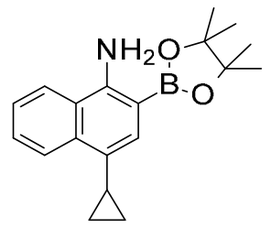
[0545]

Compuesto b-104

4-ciclopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)naftalen-1-amina

[Fórmula 276]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-4-ciclopropilnaftalen-1-amina (compuesto b-103) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-101, excepto que se usaron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y acetato de potasio en lugar de dicloruro de [1,4-bis(difenilfosfino)butan]paladio (II), carbonato de potasio y ácido acético usados en el ejemplo de producción del compuesto b-101.

LCMS: m/z 310 $[M+H]^+$

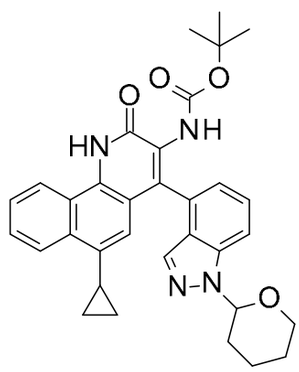
Tiempo de retención de HPLC: 1,05 min (condición de análisis A)

[0546]

Compuesto b-105

Ter-butil N-[6-ciclopropil-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 277]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-

ciclopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina (compuesto b-104) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-102, excepto que se usaron acetato de paladio (II) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano en lugar de dicloruro de [1,4-bis(difenilfosfino)butan]paladio (II) usado en el ejemplo de producción del compuesto b-102.

LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

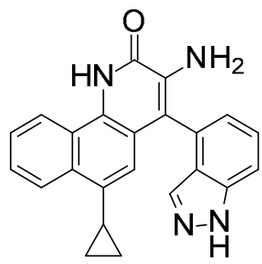
Tiempo de retención de HPLC: 0,95 min (condición de análisis A)

[0547]

Compuesto B49

3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 278]




A una solución de ter-butil N-[6-ciclopropil-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato (compuesto b-105, 30 mg, 0,054 mmol) en TFE (0,9 ml) en un recipiente de reacción, cloruro de trimetilsililo (21 µl, 0,16 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (13,3 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis

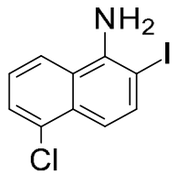
A)

[0548]

Compuesto b-41

5-cloro-2-yodonaftalen-1-amina

[Fórmula 279]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-cloronaftalen-1-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-59, excepto que se usó NMP en lugar de DMSO usado en el ejemplo de producción del compuesto b-59. LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

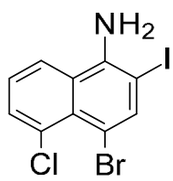
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis Q)

[0549]

Compuesto b-42

4-bromo-5-cloro-2-yodonaftalen-1-amina

[Fórmula 280]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-cloro-2-yodonaftalen-1-amina (b-41) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó NMP en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

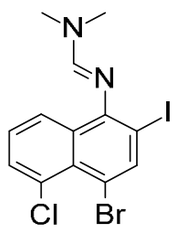
Tiempo de retención de HPLC: 1,05 min (condición de análisis Q)

[0550]

Compuesto b-43

(E)-N'-(4-bromo-5-cloro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 281]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-5-cloro-2-yodonaftalen-1-amina (compuesto b-42) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

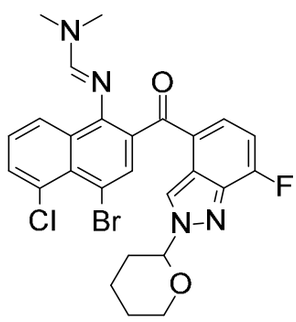
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis Q)

[0551]

Compuesto b-44

(E)-N'-[4-bromo-5-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 282]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-5-cloro-2-yodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (b-43) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

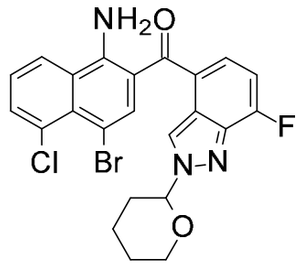
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (condición de análisis Q)

[0552]

Compuesto b-45

(1-amino-4-bromo-5-cloronaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 283]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-5-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-44) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

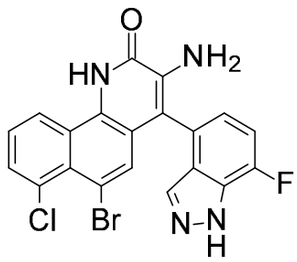
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis Q)

[0553]

Compuesto B16

3-amino-6-bromo-7-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 284]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-4-bromo-5-cloronaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-45) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y el compuesto b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

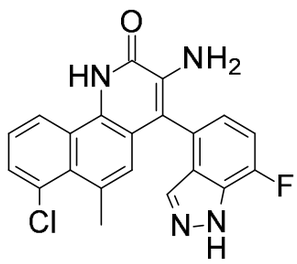
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0554]

Compuesto B19

3-amino-7-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 285]



LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

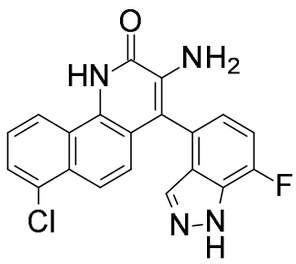
[0555]

Compuesto B18

3-amino-7-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-

benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 286]



El compuesto B18 y el compuesto B19 se sintetizaron a partir de 3-amino-6-bromo-7-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B16) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que se usaron carbonato de potasio, un compuesto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-DCM y trimetilboroxina en lugar de carbonato de cesio, DPPF Pd G4 y ciclopropiltrifluoroborato de potasio usados en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 379 $[M+H]^+$

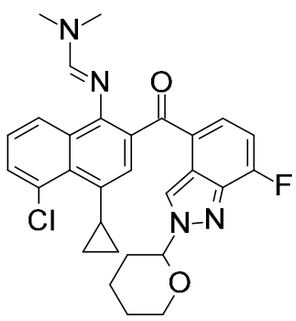
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0556]

Compuesto b-111

(E)-N'-[5-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 287]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-

bromo-5-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-44) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-31.

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

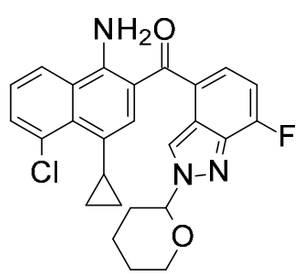
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis Q)

[0557]

Compuesto b-112

(1-amino-5-cloro-4-ciclopropilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 288]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[5-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-111) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

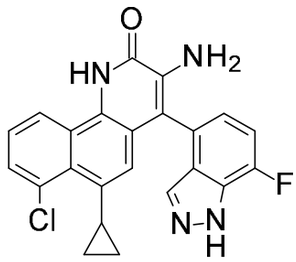
Tiempo de retención de HPLC: 1,12 min (condición de análisis Q)

[0558]

Compuesto B17

3-amino-7-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 289]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (1-amino-5-cloro-4-ciclopropilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-112) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

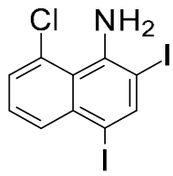
Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis B)

[0559]

Compuesto b-51

8-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-amina

[Fórmula 290]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-cloronaftalen-1-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-24.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,17 min (condición de análisis Q)

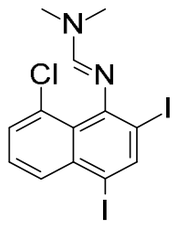
[0560]

Compuesto b-52

(E)-N'-(8-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-

dimetilmetanimidamida

[Fórmula 291]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-amina (compuesto b-51) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

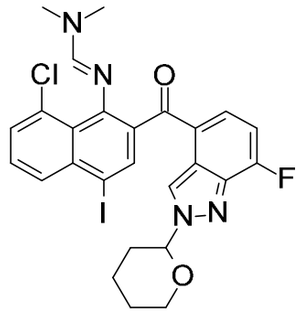
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis Q)

[0561]

Compuesto b-53

(E)-N'-[8-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 292]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-52) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

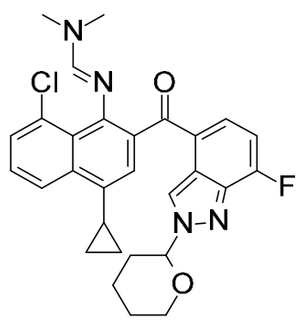
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis Q)

[0562]

Compuesto b-54

(E)-N'-[8-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 293]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-cloro-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-4-yodonaftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-53) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-31.

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

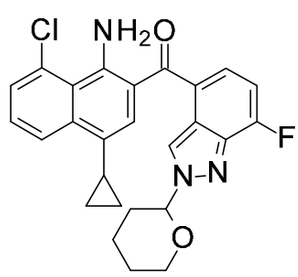
Tiempo de retención de HPLC: 0,58 min (condición de análisis Q)

[0563]

Compuesto b-55

(1-amino-8-cloro-4-ciclopropilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 294]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-

carbonil]naftalen-1-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto b-54) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

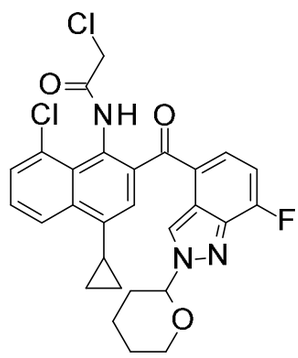
Tiempo de retención de HPLC: 1,15 min (condición de análisis Q)

[0564]

Compuesto b-56

2-cloro-N-[8-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]acetamida

[Fórmula 295]




(1-amino-8-cloro-4-ciclopropilnaftalen-2-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto b-55, 57 mg, 0,123 mmol) y ácido 2-cloroacético (58,1 mg, 0,614 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (1,23 ml) en un recipiente de reacción, una solución al 50 % de anhídrido de ácido propilfosfónico en acetato de etilo (439 µl, 0,737 mmol) y piridina (199 µl, 2,457 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 540 $[M+H]^+$

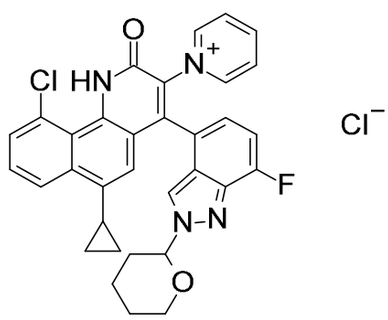
Tiempo de retención de HPLC: 0,91 min (condición de análisis Q)

[0565]

Compuesto b-57

10-cloro-6-ciclopropil-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 296]



A 2-cloro-N-[8-cloro-4-ciclopropil-2-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]naftalen-1-il]acetamida (compuesto b-56, 54,7 mg, 0,101 mmol) en un recipiente de reacción, piridina (1,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas para obtener una solución del compuesto del título en piridina.

LCMS: m/z 565 $[M]^+$

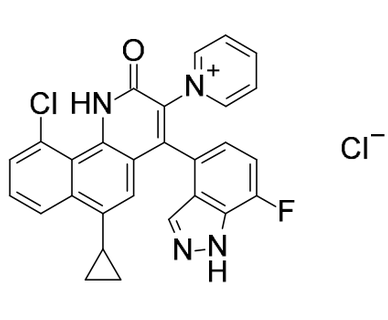
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis Q)

[0566]

Compuesto b-58

10-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 297]



A la solución de 10-cloro-6-ciclopropil-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro (compuesto b-57) en piridina, ácido clorhídrico 12 M (166 µl, 2,20 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (36,6 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 481 $[M]^+$

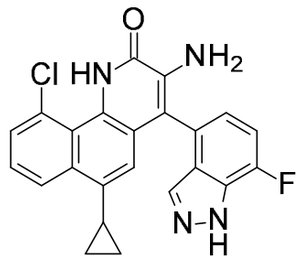
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis Q)

[0567]

Compuesto B20

3-amino-10-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 298]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 10-cloro-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; cloruro (compuesto b-58) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis

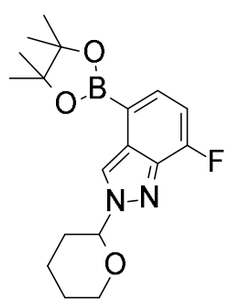
A)

[0568]

Compuesto b-110

7-fluoro-2-(oxan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol

[Fórmula 299]



El compuesto del título se sintetizó a partir de éster pinacólico de ácido 7-fluoro-1H-indazol-4-borónico en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-3.

LCMS: m/z 347 $[M+H]^+$

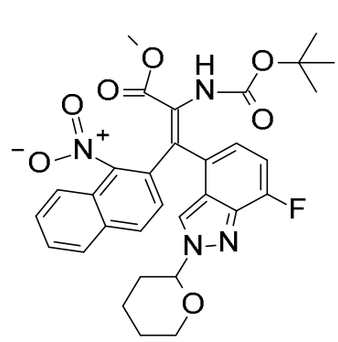
Tiempo de retención de HPLC: 1,06 min (condición de análisis C)

[0569]

Compuesto b-71

Metil (E)-3-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato

[Fórmula 300]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-fluoro-2-(oxan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol

(compuesto b-110) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-4, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-4.

LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

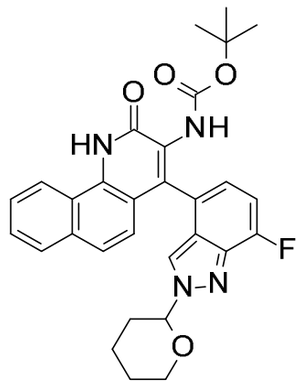
Tiempo de retención de HPLC: 2,24 min (condición de análisis C)

[0570]

Compuesto b-72

Ter-butil N-[4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 301]




A una solución de metil (E)-3-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato (compuesto b-71, 66 mg, 0,112 mmol) en acetato de etilo (1,98 ml) en un recipiente de reacción, hidróxido de paladio en carbón al 20 % (62,8 mg) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y luego se sometió a reemplazo de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró usando Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (35 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

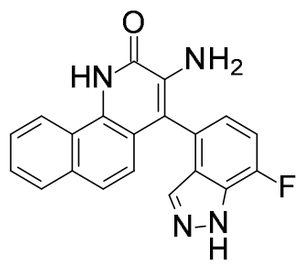
Tiempo de retención de HPLC: 2,37 min (condición de análisis C)

[0571]

Compuesto B32

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 302]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato (compuesto b-72) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B48.

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

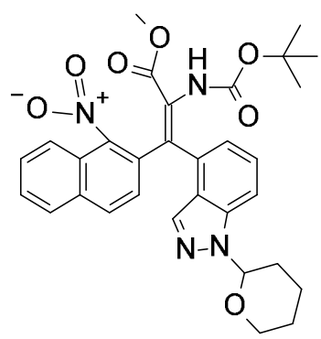
Tiempo de retención de HPLC: 1,81 min (condición de análisis C)

[0572]

Compuesto b-73

Metil (E)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)-3-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]prop-2-enoato

[Fórmula 303]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-

(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-4, excepto que se usaron tolueno y DPPF Pd G4 en lugar de THF y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) usados en el ejemplo de producción del compuesto b-4.

LCMS: m/z 573,5 $[M+H]^+$

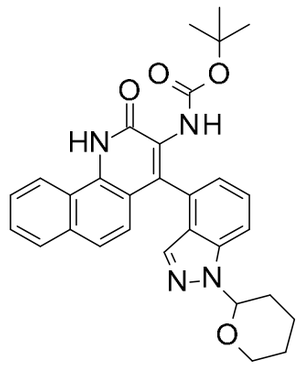
Tiempo de retención de HPLC: 2,95 min (condición de análisis D)

[0573]

Compuesto b-74

Ter-butil N-[4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 304]




El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (E)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)-3-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]prop-2-enoato (compuesto b-73) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-72, excepto que se usó TFE en lugar de acetato de etilo usado en el ejemplo de producción del compuesto b-72.

LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

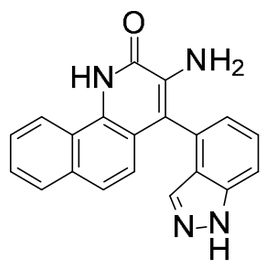
Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis A)

[0574]

Compuesto B46

3-amino-4-(1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona

[Fórmula 305]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato (compuesto b-74) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 327 $[M+H]^+$

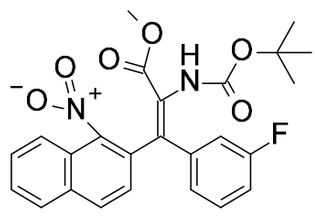
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0575]

Compuesto b-108

Metil (E)-3-(3-fluorofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato

[Fórmula 306]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 3-fluorofenilborónico en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-4, excepto que se usaron tolueno y DPPF Pd G4 en lugar de THF y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) usados en el ejemplo de producción del compuesto b-4.

LCMS: m/z 467,5 $[M+H]^+$

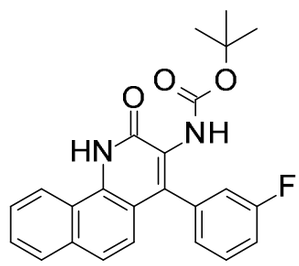
Tiempo de retención de HPLC: 0,94 min (condición de análisis A)

[0576]

Compuesto b-109

Ter-butil N-[4-(3-fluorofenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

[Fórmula 307]




El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (E)-3-(3-fluorofenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(1-nitronaftalen-2-il)prop-2-enoato (compuesto b-108) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-5.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

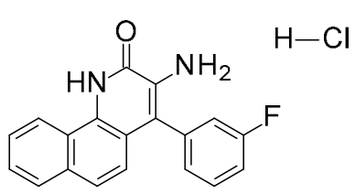
Tiempo de retención de HPLC: 2,51 min (condición de análisis D)

[0577]

Compuesto B50

3-amino-4-(3-fluorofenil)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona; clorhidrato

[Fórmula 308]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-(3-fluorofenil)-2-oxo-1H-benzo[h]quinolin-3-il]carbamato

(compuesto b-109) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

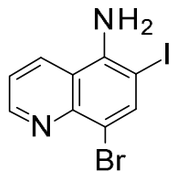
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0578]

Compuesto c-1

8-bromo-6-yodoquinolin-5-amina

[Fórmula 309]




Una suspensión de 5-amino-8-bromoquinolina (49,7 g, 223 mmol) en acetonitrilo (446 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, TFA (18,02 ml, 234 mmol) se añadió, luego N-yodosuccinimida (52,6 g, 234 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 3 % de bicarbonato de sodio (1,25 l) y luego una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (250 ml) se añadió. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua (650 ml) para obtener el compuesto del título (66,78 g, rendimiento del 86 %).

LCMS: m/z 349 $[M+H]^+$

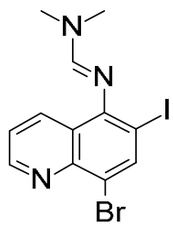
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis F)

[0579]

Compuesto c-2

(E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 310]



A una suspensión de 8-bromo-6-yodoquinolin-5-amina (compuesto c-1, 51,86 g, 149 mmol) en EtOH (248 ml) en un recipiente de reacción, N,N-dimetilformamidadimetilacetal (80 ml, 594 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y acetato de etilo (1,0 l), una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (260 ml) y salmuera (260 ml) se añadieron. La mezcla obtenida se filtró a través de gel de aminosílice (104 g) y se lavó con acetato de etilo (260 ml). La capa orgánica se separó del filtrado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (260 ml). La capa orgánica obtenida se combinó, se lavó con 13 % de solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, TBME (50 ml) y hexano (100 ml) se añadieron, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego hexano (100 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con hexano (500 ml) para obtener el compuesto del título (56,08 g, rendimiento del 93 %).

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

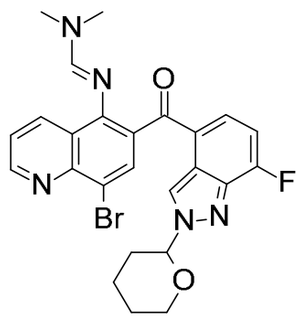
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis F)

[0580]

Compuesto c-7

(E)-N'-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 311]



Una solución de (E)–N'–(8–bromo–6–yodoquinolin–5–il)–N,N–dimetilmetanimidamida (c–2, 41,2 g, 102 mmol) y 7–fluoro–N–metoxi–N–metil–2–(oxan–2–il)indazol–4–carboxamida (c–6, 34,5 g, 112 mmol) en tolueno (638 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta –40 °C, a 1,3 M complejo de cloruro de isopropilmagnesio–solución de cloruro de litio (110 ml, 143 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a –40 °C durante 30 min y luego se agitó a 0 °C durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió acetonitrilo (350 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora, luego agua (88 ml) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con una solución mixta de acetonitrilo (20 ml) y agua (80 ml) para obtener el compuesto del título (44,39 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

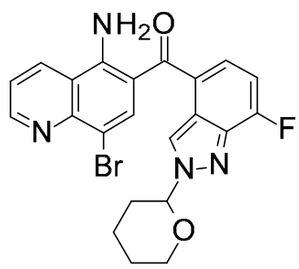
Tiempo de retención de HPLC: 0,91 min (condición de análisis F)

[0581]

Compuesto c–8

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 312]



A una suspensión de (E)-N'-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-7, 22,65 g, 43,2 mmol) en DMSO (216 ml) en un recipiente de reacción, una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (25,9 ml, 130 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (18,3 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

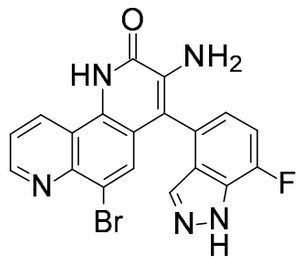
Tiempo de retención de HPLC: 1,15 min (condición de análisis F)

[0582]

Compuesto C1

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 313]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-8) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y el compuesto b-9.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

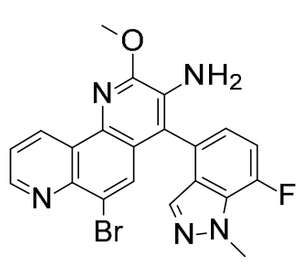
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0583]

Compuesto c-12

6-bromo-4-(7-fluoro-1-metilindazol-4-il)-2-metoxi-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 314]



A una suspensión de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 20 mg, 0,047 mmol) en DMF (400 µl) en un recipiente de reacción, carbonato de potasio (39,1 mg, 0,283 mmol) y yodometano (12,97 µl, 0,207 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (11,4 mg, rendimiento del 53,5 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

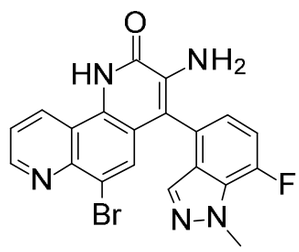
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis A)

[0584]

Compuesto C2

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1-metilindazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 315]




A una solución de 6-bromo-4-(7-fluoro-1-metilindazol-4-il)-2-metoxi-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-12, 8,7 mg, 0,019 mmol) en NMP (200 µl) en un recipiente de reacción, cloruro de litio (8,15 mg, 0,192 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (36,6 mg, 0,192 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (2,2 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

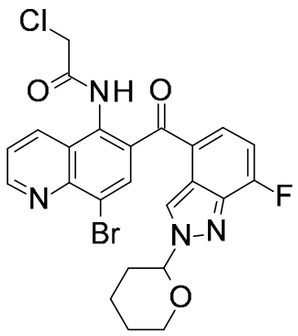
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0585]

Compuesto c-9

N-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-2-cloroacetamida

[Fórmula 316]



Una solución de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-8, 17,12 g, 36,5 mmol) en DMA (137 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, N,N-dimetilanilina (27,6 ml, 219 mmol) y cloruro de cloroacetilo (5,8 ml, 73 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 545 $[M+H]^+$

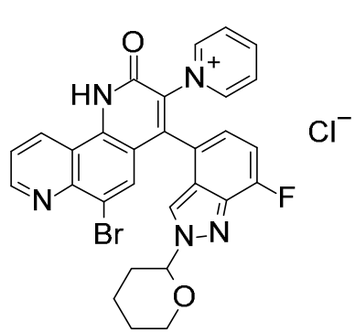
Tiempo de retención de HPLC: 1,08 min (condición de análisis F)

[0586]

Compuesto c-10

6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 317]



A la solución de N-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-2-cloroacetamida (compuesto c-9) en DMA, piridina (137 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas para obtener una suspensión del compuesto del título en

DMA/piridina.

LCMS: m/z 570 $[M]^+$

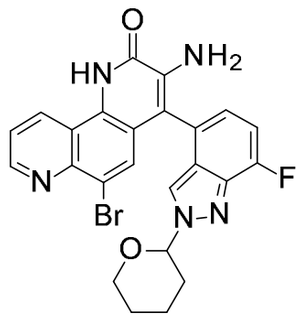
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis F)

[0587]

Compuesto c-13

3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 318]



La suspensión de 6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-10) en DMA/piridina se enfrió hasta temperatura ambiente, monohidrato de hidrazina (17,7 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua (170 ml) se añadió y la mezcla luego se agitó. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con EtOH/agua (1/1). El sólido obtenido se suspendió en EtOH (255 ml), hexano (85 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, hexano (170 ml) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (16,93 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

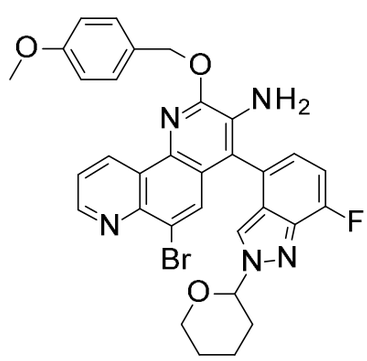
Tiempo de retención de HPLC: 1,01 min (condición de análisis F)

[0588]

Compuesto c-14

6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 319]



A una solución de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-13, 2,11 g, 4,15 mmol) en NMP (20,75 ml) en un recipiente de reacción, carbonato de potasio (1,147 g, 8,3 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (678 µl, 4,98 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua (30 ml) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (2,55 g, rendimiento del 98 %).

LCMS: m/z 628 $[M+H]^+$

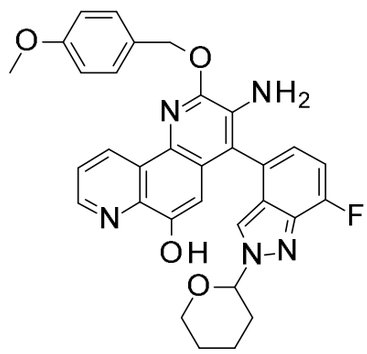
Tiempo de retención de HPLC: 1,49 min (condición de análisis F)

[0589]

Compuesto c-15

3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol

[Fórmula 320]



6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-14, 3,43 g, 5,46 mmol) en un recipiente de reacción y una solución acuosa 8 M de hidrato de potasio (3,41 ml, 27,3 mmol) se suspendieron en una solución de 1,4-dioxano (54,6 ml) y luego el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. A la mezcla, tBuBrettPhos Pd G3 (350 mg, 0,409 mmol) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se calentó a 100 °C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Una solución acuosa 0,26 M de ácido fosfórico (21,8 mmol, 83 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó secuencialmente con un solvente mixto de agua y acetonitrilo/agua (1/1) para obtener el compuesto del título (3,08 g) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$

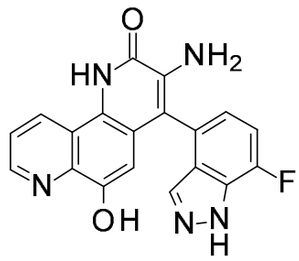
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 min (condición de análisis G)

[0590]

Compuesto C3

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-hidroxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 321]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 5 mg, 8,84 µmol) en EtOH (100 µl) en un recipiente de reacción, anisol (2,9 µl, 26,5 µmol) y ácido clorhídrico 12 M (3,68 µl, 44,4 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se combinó con otras muestras, se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (2,5 mg) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

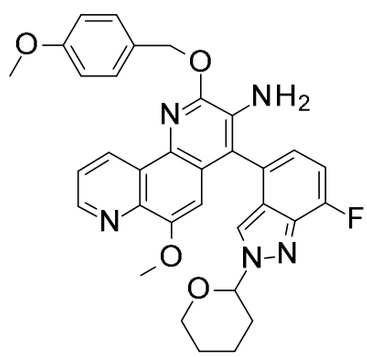
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0591]

Compuesto c-16

4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 322]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-

il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 200 mg, 0,354 mmol) en THF (2 ml) en un recipiente de reacción, MeOH (50 µl, 1,237 mmol) y una solución 0,5 M de cianometilentrimetilfosforano en THF (2,1 ml, 1,05 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Agua (200 µl) se añadió y la mezcla luego se agitó a 70 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/DCM) para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 59 %).

LCMS: m/z 580,5 $[M+H]^+$

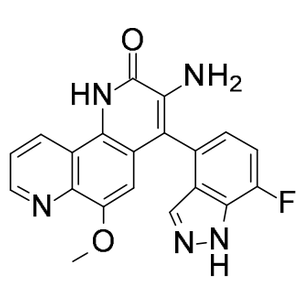
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0592]

Compuesto C4

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 323]




A una solución de 4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-16, 722 mg, 1,246 mmol) en DCM (7,2 ml) en un recipiente de reacción, trietilsilano (0,995 ml, 6,23 mmol) y TFA

(7,2 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se combinó con una mezcla de reacción de otro lote obtenido por la misma operación y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,05 % de TFA/solución al 0,05 % de TFA acetonitrilo). La fracción recolectada se concentró y se neutralizó con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (531,8 mg) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 376,5 $[M+H]^+$

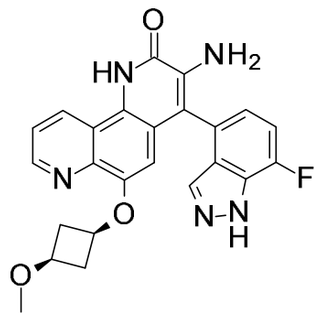
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0593]

Compuesto C29

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1s,3s)-3-metoxiciclobutoxi)-1,7-fenantrolin-2(1H)-ona

[Fórmula 324]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

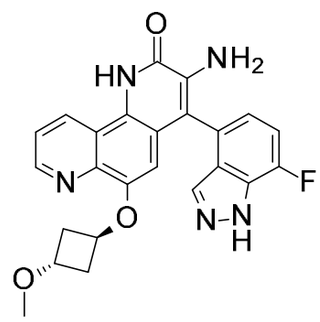
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0594]

Compuesto C30

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1r,3r)-3-metoxiciclobutoxi)-1,7-fenantrolin-2(1H)-ona

[Fórmula 325]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y B49, excepto que 10 equivalentes de trietilsilano se usaron con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

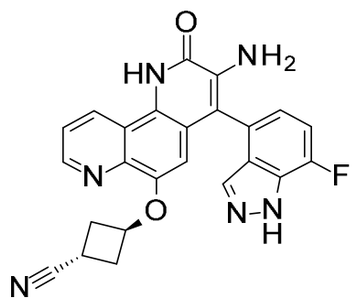
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0595]

Compuesto C31

(1r,3r)-3-[[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 326]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

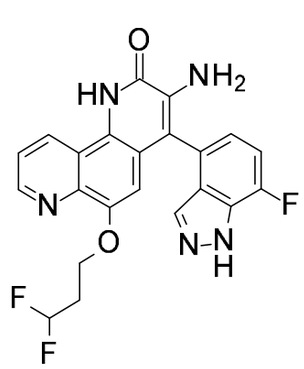
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0596]

Compuesto C32

3-amino-6-(3,3-difluoropropoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 327]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó ácido trifluorometansulfónico en lugar de TFA usado en el ejemplo de

producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

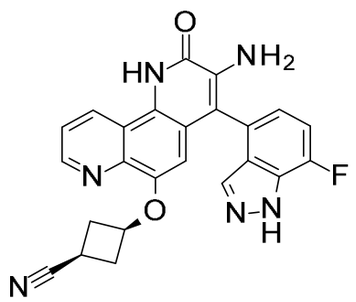
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0597]

Compuesto C33

(1s,3s)-3-[[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 328]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

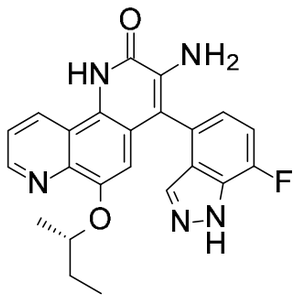
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0598]

Compuesto C34

3-amino-6-[(2S)-butan-2-il]oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 329]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

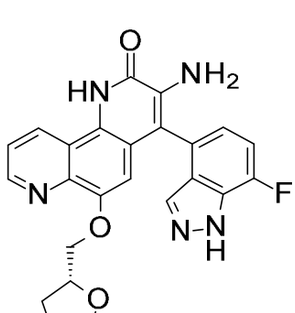
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0599]

Compuesto C35

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[[(2R)-oxolan-2-il]metoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 330]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis

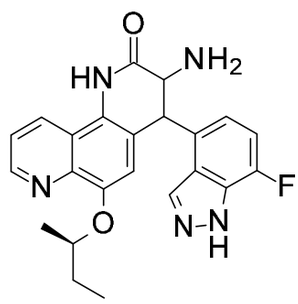
A)

[0600]

Compuesto C36

3-amino-6-[(2R)-butan-2-il]oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3,4-dihidro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 331]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

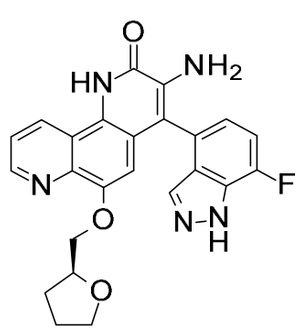
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0601]

Compuesto C37

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[[(2S)-oxolan-2-il]metoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 332]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-

[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

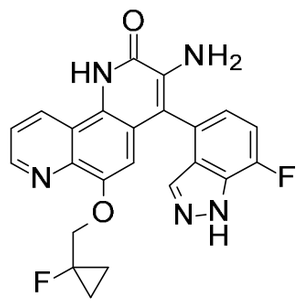
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0602]

Compuesto C38

3-amino-6-[(1-fluorociclopropil)metoxi]-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 333]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

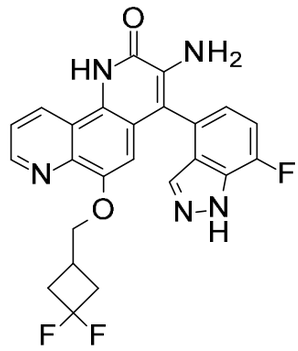
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0603]

Compuesto C39

3-amino-6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 334]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

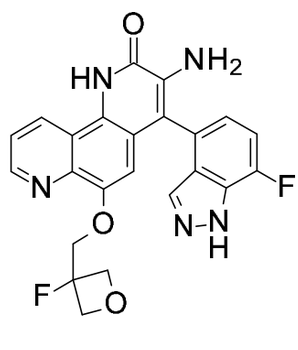
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0604]

Compuesto C40

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(3-fluorooxetan-3-il)metoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 335]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó TFA (2 v/p) en lugar de

TFA (10 v/p) usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

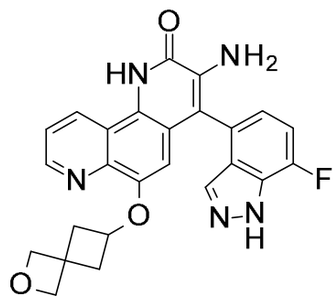
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0605]

Compuesto C41

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 336]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó TFA (2 v/p) en lugar de TFA (10 v/p) usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

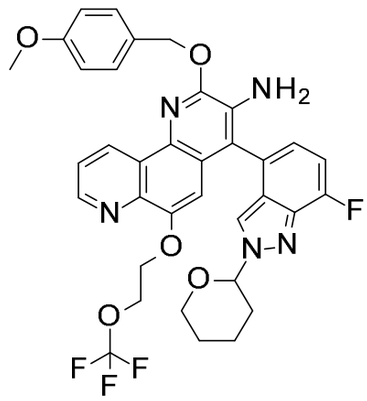
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0606]

Compuesto c-55

4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 337]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 30 mg, 0,053 mmol) en THF (600 µl) en un recipiente de reacción, 2-(trifluorometoxi)etanol (10,3 µl, 0,106 mmol), trifenilfosfina (27,8 mg, 0,106 mmol) y diisopropil azodiformiato (55,8 µl, 0,106 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, 2-(trifluorometoxi)etanol (10,3 µl, 0,106 mmol), trifenilfosfina (27,8 mg, 0,106 mmol) y diisopropil azodiformiato (55,8 µl, 0,106 mmol) se añadieron y la mezcla luego se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/acetona) para obtener el compuesto del título (41 mg).

LCMS: m/z 678 $[M+H]^+$

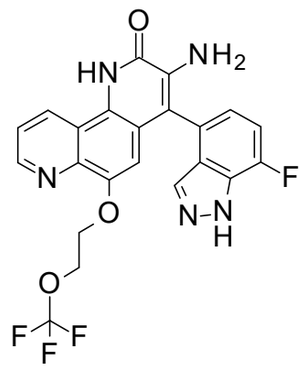
Tiempo de retención de HPLC: 0,86 min (condición de análisis A)

[0607]

Compuesto C43

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 338]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-55) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

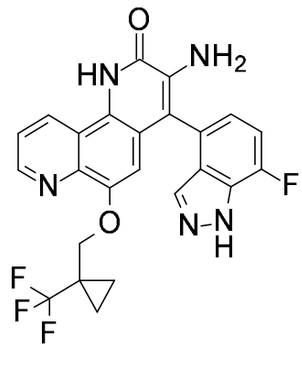
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0608]

Compuesto C44

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 339]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

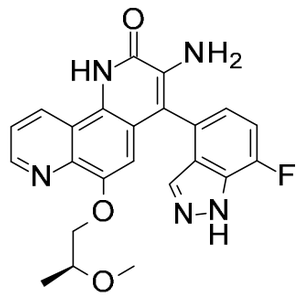
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0609]

Compuesto C45

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(2S)-2-metoxipropoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 340]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

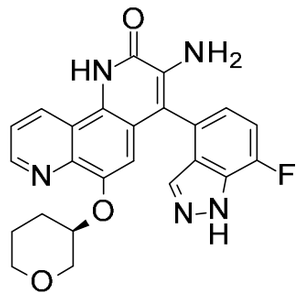
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0610]

Compuesto C46

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(3R)-oxan-3-il]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 341]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

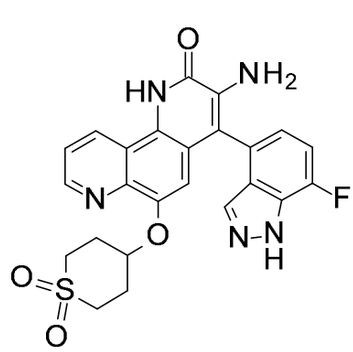
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0611]

Compuesto C47

3-amino-6-(1,1-dioxotian-4-il)oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 342]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 494 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis

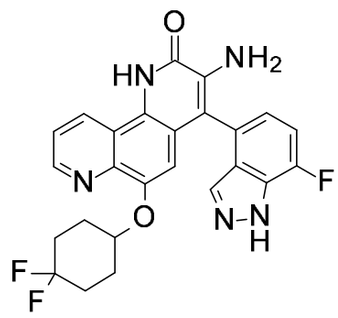
A)

[0612]

Compuesto C48

3-amino-6-(4,4-difluorociclohexil)oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 343]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

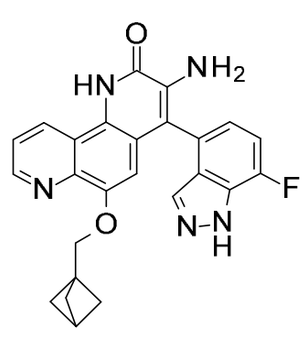
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0613]

Compuesto C49

3-amino-6-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 344]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

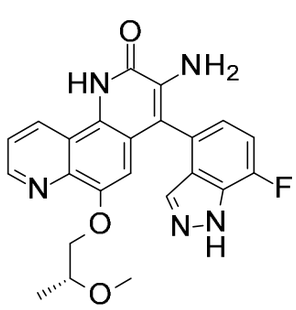
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0614]

Compuesto C50

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(2R)-2-metoxipropoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 345]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

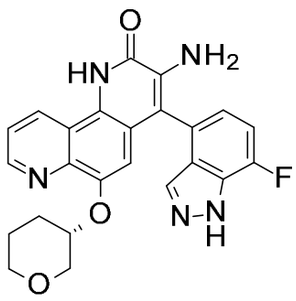
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0615]

Compuesto C51

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(3S)-oxan-3-il]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 346]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

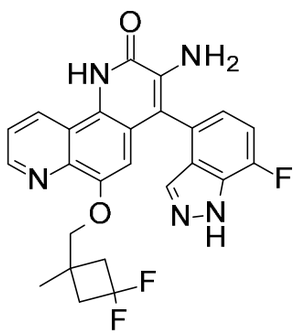
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0616]

Compuesto C52

3-amino-6-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi]-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 347]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

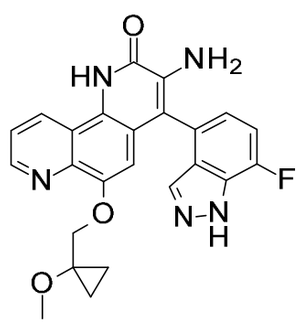
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0617]

Compuesto C53

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(1-metoxiciclopropil)metoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 348]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

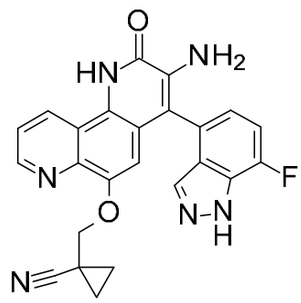
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0618]

Compuesto C54

1-[[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oximetil]ciclopropan-1-carbonitrilo

[Fórmula 349]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

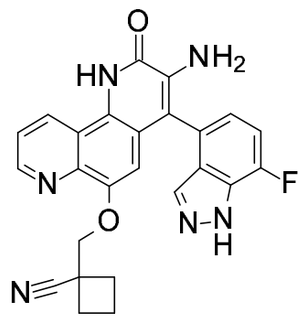
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0619]

Compuesto C55

1-[[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oximetil]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 350]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

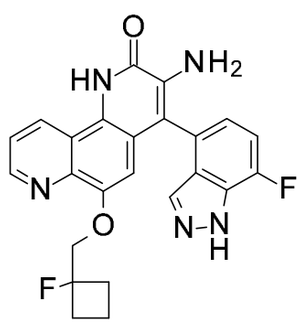
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0620]

Compuesto C56

3-amino-6-[(1-fluorociclobutil)metoxi]-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 351]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

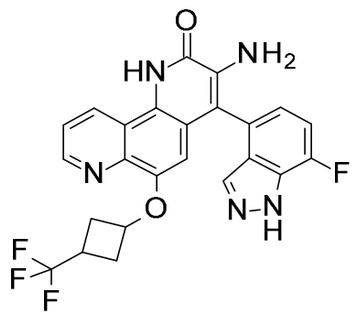
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0621]

Compuesto C57

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[3-(trifluorometil)ciclobutil]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 352]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

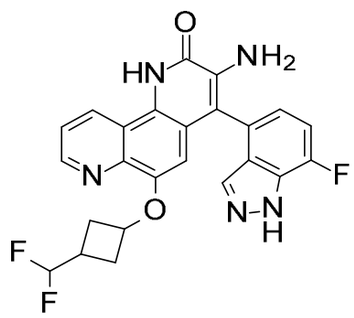
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0622]

Compuesto C58

3-amino-6-[3-(difluorometil)ciclobutil]oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 353]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de

trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

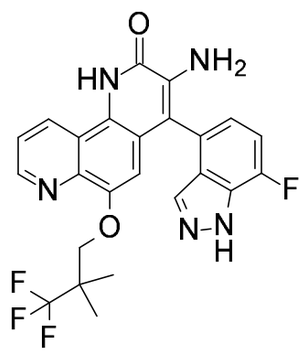
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0623]

Compuesto C59

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 354]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que la mezcla se calentó a 150 °C durante 3 horas en un tubo sellado usando un reactor de microondas en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-16. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

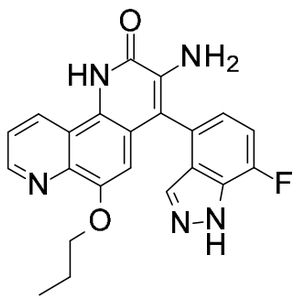
[0624]

Compuesto C60

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propoxi-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona

[Fórmula 355]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

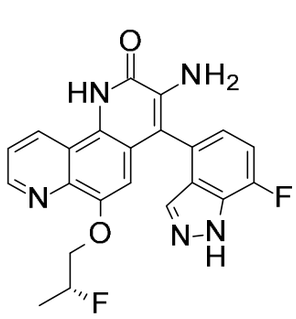
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0625]

Compuesto C61

(R)-3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-fluoropropoxi)-1,7-fenantrolin-2(1H)-ona

[Fórmula 356]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los

compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

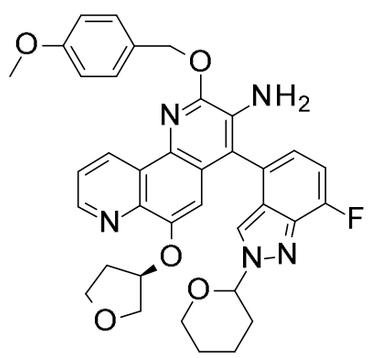
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0626]

Compuesto c-17

4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-[(3R)-oxolan-3-il]oxi-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 357]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 30 mg, 0,053 mmol) en tolueno (900 µl) en un recipiente de reacción, (S)-3-hidroxitetrahidrofurano (12,63 µl, 0,159 mmol) y cianometilentributilfosforano (41,7 µl, 0,159 mmol) se añadieron, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas para obtener una solución del compuesto del título en tolueno.

LCMS: m/z 636 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,11 min (condición de análisis D)

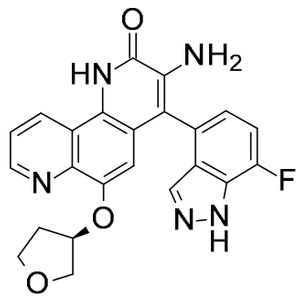
[0627]

Compuesto C5

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(3R)-oxolan-3-

il]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 358]



La solución de 4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-[(3R)-oxolan-3-il]oxi-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-17) en tolueno en un recipiente de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, anisol (57,9 µl, 0,53 mmol) y TFA (300 µl) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, acetato de potasio (15,62 mg, 0,159 mmol) se añadió y luego la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (12,63 mg, rendimiento del 55,2 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

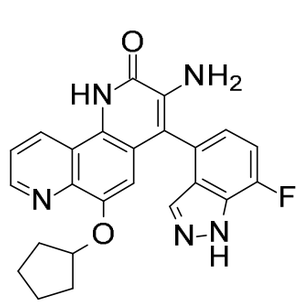
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0628]

Compuesto C6

3-amino-6-ciclopentiloxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 359]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

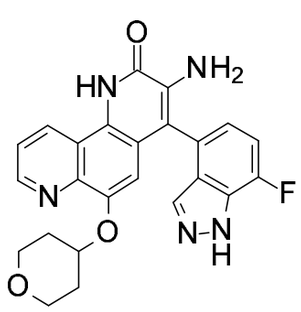
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0629]

Compuesto C7

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(oxan-4-iloxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 360]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

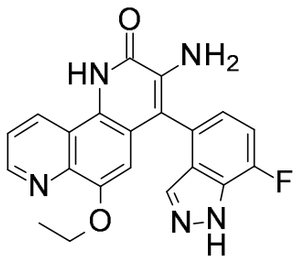
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0630]

Compuesto C8

3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 361]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

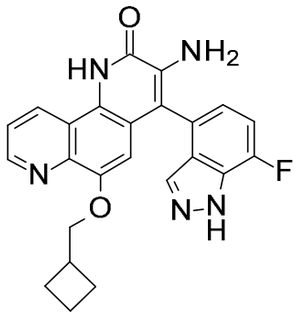
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0631]

Compuesto C9

3-amino-6-(ciclobutilmetoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 362]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

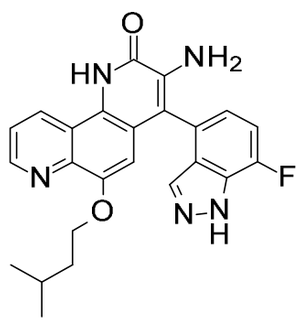
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0632]

Compuesto C10

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-metilbutoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 363]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

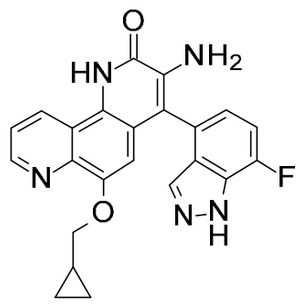
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0633]

Compuesto C11

3-amino-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 364]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

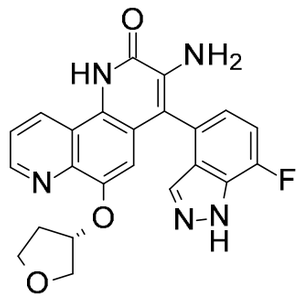
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0634]

Compuesto C12

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(3S)-oxolan-3-il]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 365]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis

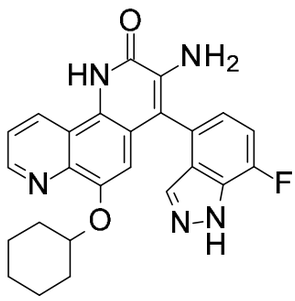
A)

[0635]

Compuesto C17

3-amino-6-ciclohexiloxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 366]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

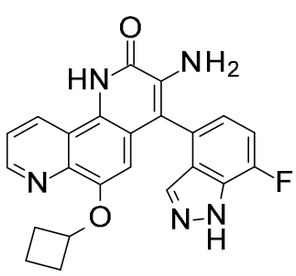
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0636]

Compuesto C18

3-amino-6-ciclobutiloxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 367]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-

[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

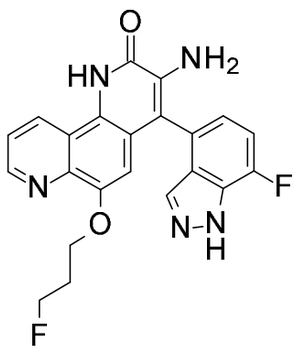
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0637]

Compuesto C19

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-fluoropropoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 368]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

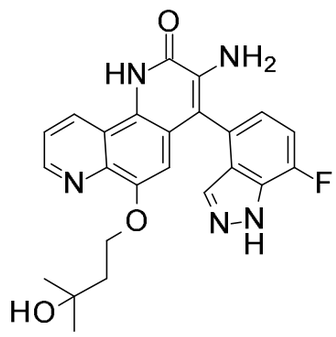
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0638]

Compuesto C20

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 369]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

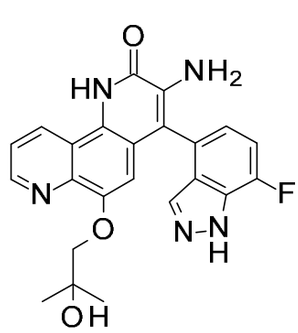
Tiempo de retención de HPLC: 0,94 min (condición de análisis D)

[0639]

Compuesto C24

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 370]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-17 y C5.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

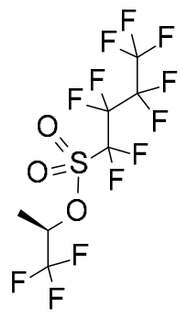
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0640]

Compuesto c-75

[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

[Fórmula 371]



Una solución de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (300 mg, 2,63 mmol) en THF (3 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, trietilamina (367 µl, 2,63 mmol) y fluoruro de nonafluoro-1-butansulfonilo (614 µl, 3,42 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM) para obtener el compuesto del título (746 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un líquido incoloro.

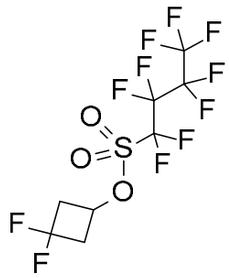
$^1$H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5,20-5,11 (1H, m), 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz)

[0641]

Compuesto c-76

(3,3-difluorociclobutil)1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

[Fórmula 372]



El compuesto del título se sintetizó usando un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-75.

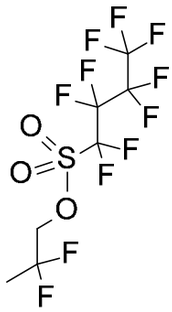
$^1$H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5,30-5,23 (1H, m), 3,24-3,14 (2H, m), 3,09-2,97 (2H, m)

[0642]

Compuesto c-77

2,2-difluoropropil1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

[Fórmula 373]



El compuesto del título se sintetizó usando un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-75.

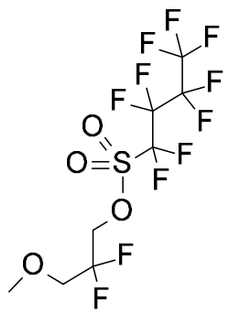
$^1$H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4,54 (2H, t, J = 10,8 Hz), 1,76 (3H, t, J = 18,5 Hz)

[0643]

Compuesto c-78

(2,2-difluoro-3-metoxipropil)1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

[Fórmula 374]



El compuesto del título se sintetizó usando un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-75.

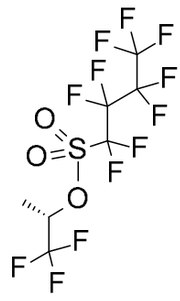
$^1$H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4,68 (2H, t, J = 11,5 Hz), 3,71 (2H, t, J = 12,0 Hz), 3,46 (3H, s)

[0644]

Compuesto c-79

[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

[Fórmula 375]



El compuesto del título se sintetizó usando un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-75.

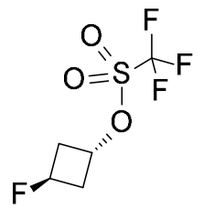
$^1$H-RMN ($CDCl_3$) δ: 5,20-5,11 (1H, m), 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz)

[0645]

Compuesto c-80

(1r,3r)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato

[Fórmula 376]



El compuesto del título se sintetizó usando un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto a-102.

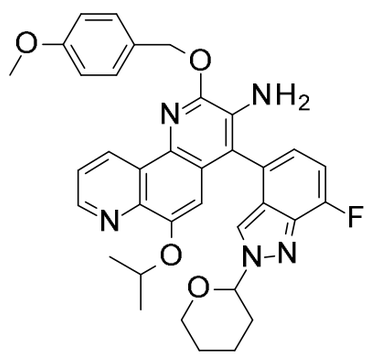
$^1$H-RMN ($d_6$-DMSO) δ: 4,91-4,71 (1H, m), 4,63-4,55 (1H, m), 3,01-2,92 (2H, m), 2,49-2,35 (2H, m)

[0646]

Compuesto c-25

4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-propan-2-iloxi-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 377]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 30 mg, 0,053 mmol) en DMA (265 µl) en un recipiente de reacción, carbonato de potasio (29,3 mg, 0,212 mmol) y 2-yodopropano (15,91 µl, 0,159 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, una solución acuosa al 20 % de cloruro de sodio se añadió y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida

para obtener el producto crudo del compuesto del título (44,6 mg).

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

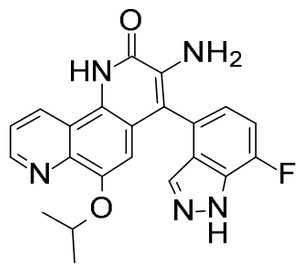
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[0647]

Compuesto C13

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 378]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-propan-2-iloxi-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-25) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49, excepto que se usó anisol en una cantidad de 3 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

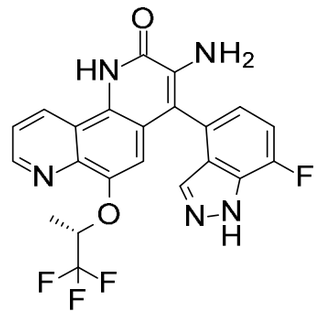
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0648]

Compuesto C22

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 379]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y [(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato (compuesto c-75) en las mismas condiciones que los compuestos c-25 y B49, excepto que 10 equivalentes de anisol se usaron con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

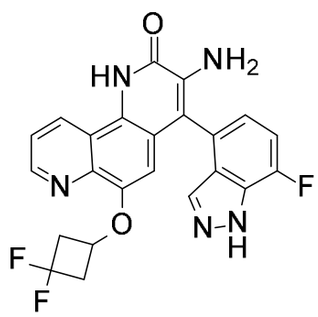
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[0649]

Compuesto C23

3-amino-6-(3,3-difluorociclobutil)oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 380]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y (3,3-

difluorociclobutil)1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato (compuesto c-76) en las mismas condiciones que los compuestos c-25 y B49, excepto que se usaron 10 equivalentes de anisol con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

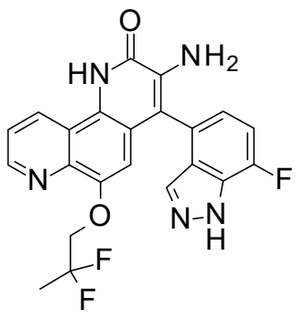
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0650]

Compuesto C25

3-amino-6-(2,2-difluoropropoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 381]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y 2,2-difluoropropil 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato (compuesto c-77) en las mismas condiciones que los compuestos c-25 y C4, excepto que anisol y tolueno se usaron en lugar de trietilsilano y DCM usados en las condiciones del ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

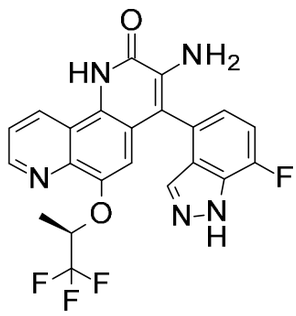
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0651]

Compuesto C27

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 382]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y [(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato (compuesto c-79) en las mismas condiciones que los compuestos c-25 y B49, excepto que se usó trietilsilano en una cantidad de 10 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

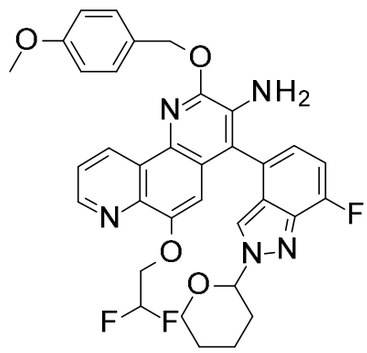
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[0652]

Compuesto c-28

6-(2,2-difluoroetoxi)-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 383]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 30 mg, 0,053 mmol) en DMA (265 µl) en un recipiente de reacción, carbonato de potasio (29,3 mg, 0,212 mmol) y 2,2-difluoroetiltriflato (21,1 µl, 0,159 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (22,4 mg, rendimiento del 67 %).

LCMS: m/z 630,5 $[M+H]^+$

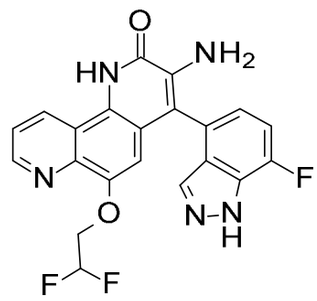
Tiempo de retención de HPLC: 0,83 min (condición de análisis A)

[0653]

Compuesto C16

3-amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 384]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-(2,2-difluoroetoxi)-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-28) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49, excepto que se usó anisol en una cantidad de 3 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

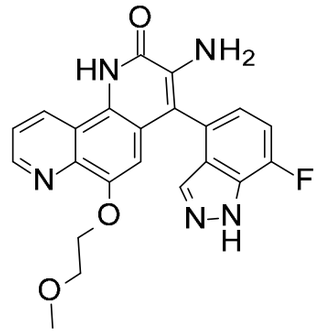
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0654]

Compuesto C14

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-metoxietoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 385]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y 1-bromo-2-metoxietano en las mismas condiciones que los compuestos c-28 y B49, excepto que se usó anisol en una cantidad de 3 equivalentes con base en la

materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

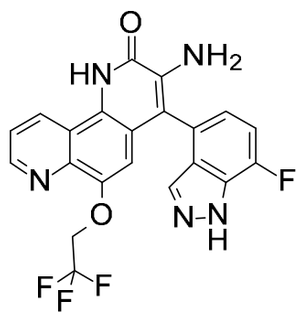
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0655]

Compuesto $C_15$

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 386]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y 2,2,2-trifluoroetiltriflato en las mismas condiciones que los compuestos c-28 y B49, excepto que se usó anisol en una cantidad de 3 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

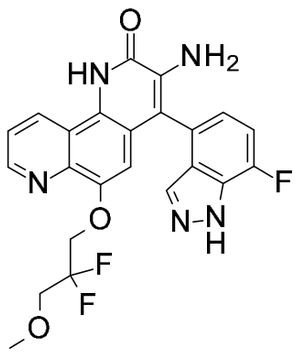
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0656]

Compuesto C26

3-amino-6-(2,2-difluoro-3-metoxipropoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 387]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y (2,2-difluoro-3-metoxipropil) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato (compuesto c-78) en las mismas condiciones que los compuestos c-28 y B49, excepto que se usó trietilsilano en una cantidad de 7 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

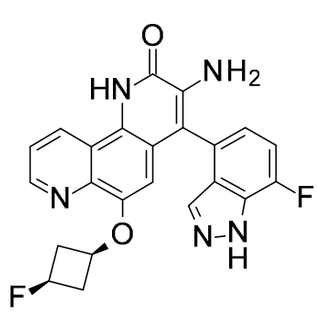
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0657]

Compuesto C28

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1s,3s)-3-fluorociclobutoxi)-1,7-fenantrolin-2(1H)-ona

[Fórmula 388]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-

1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y (1r,3r)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto c-80) en las mismas condiciones que los compuestos c-28 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en las condiciones del ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

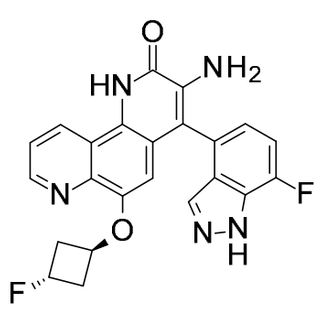
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0658]

Compuesto C42

3-amino-6-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)oxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 389]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y (1s,3s)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-102) en las mismas condiciones que los compuestos c-28 y C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

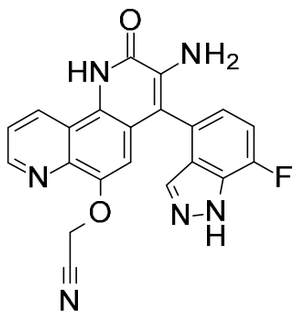
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0659]

Compuesto C62

2-[[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oxi]acetonitrilo

[Fórmula 390]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15) y 2-bromoacetonitrilo en las mismas condiciones que los compuestos c-28 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en las condiciones del ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

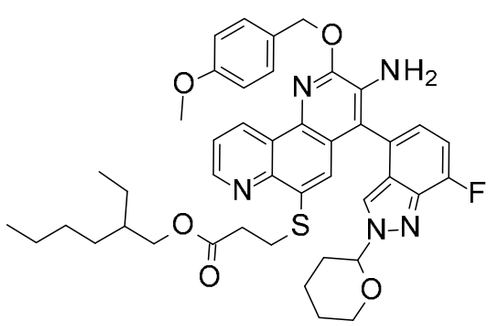
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0660]

Compuesto c-89

2-etilhexil 3-[[3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-il]sulfanil]propanoato

[Fórmula 391]



6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-14, 151 mg, 0,24 mmol) en un recipiente de reacción y Xantphos Pd G3 (22,76

mg, 0,024 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (2,4 ml), DIPEA (210 µl, 1,2 mmol) y ácido 2-etilhexil 3-mercaptopropiónico (109 µl, 0,48 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (205,6 mg) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 766 $[M+H]^+$

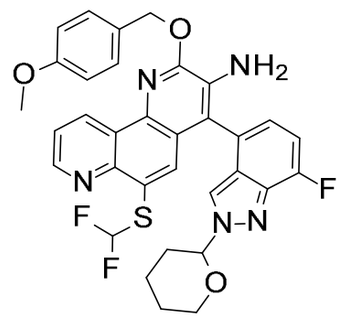
Tiempo de retención de HPLC: 1,78 min (condición de análisis F)

[0661]

Compuesto c-91

6-(difluorometilsulfanil)-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 392]




A una solución de 2-etilhexil 3-[[3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-il]sulfanil]propanoato (compuesto c-89, 50 mg, 0,065 mmol) y ácido 3-mercaptopropiónico (17,82 µl, 0,078 mmol) en DMF (435 µl) en un recipiente de reacción, una solución 1 M de ter-butóxido de litio en THF (150 µl, 0,15 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La solución de

reacción mixta se enfrió hasta −40 °C, luego una solución acuosa 8 M de hidrato de potasio (163 µl, 1,306 mmol) y dietil (bromodifluorometil)fosfonato (27,9 µl, 0,157 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, dietil (bromodifluorometil)fosfonato (46,5 µl, 0,261 mmol) luego se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. A la mezcla de reacción, dietil (bromodifluorometil)fosfonato (151 µl, 0,849 mmol) luego se añadió y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (26,2 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 632 $[M+H]^+$

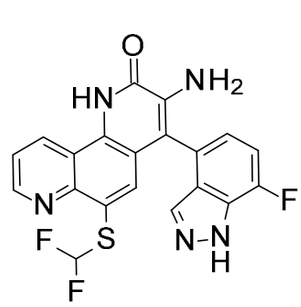
Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (condición de análisis F)

[0662]

Compuesto C63

3-amino-6-(difluorometilsulfanil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 393]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-(difluorometilsulfanil)-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-91) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del

compuesto C4, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

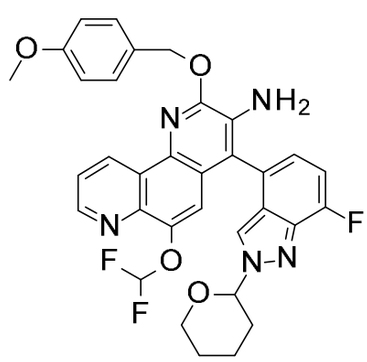
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis F)

[0663]

Compuesto c-33

6-(difluorometoxi)-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 394]



A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-15, 30 mg, 0,053 mmol) en acetonitrilo (600 µl) en un recipiente de reacción, una solución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (265 µl) y dietil (bromodifluorometil)fosfonato (18,85 µl, 0,106 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 616 $[M+H]^+$

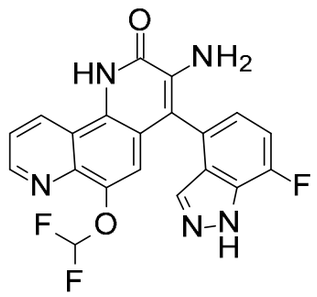
Tiempo de retención de HPLC: 3,04 min (condición de análisis D)

[0664]

Compuesto C21

3-amino-6-(difluorometoxi)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 395]



El compuesto del título se sintetizó a partir del producto crudo de 6-(difluorometoxi)-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-33) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49, excepto que se usó anisol en una cantidad de 10 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0665]

Compuesto c-83

(E)-N'-[6-yodo-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 396]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-amino-8-trifluorometoxiquinolina en las mismas condiciones que los ejemplos

de producción de los compuestos b-76 y b-77.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

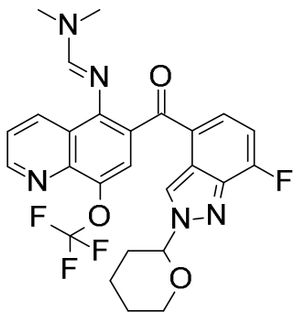
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[0666]

Compuesto c-84

(E)-N'-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 397]



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto (E)-N'-[6-yodo-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (c-83) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

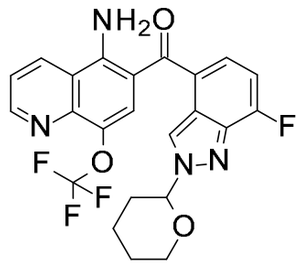
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0667]

Compuesto c-85

[5-amino-8-(trifluorometoxi)quinolin-6-il]-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 398]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-84) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

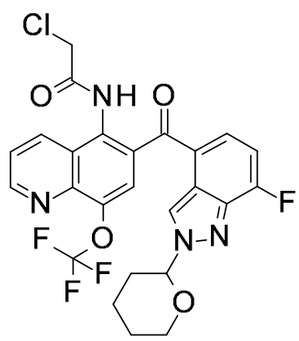
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[0668]

Compuesto c-86

2-cloro-N-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]acetamida

[Fórmula 399]



A una solución de [5-amino-8-(trifluorometoxi)quinolin-6-il]-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-85, 133 mg, 0,28 mmol) en DMA (2,66 ml) en un recipiente de reacción, cloruro de cloroacetilo (33,7 µl, 0,42 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

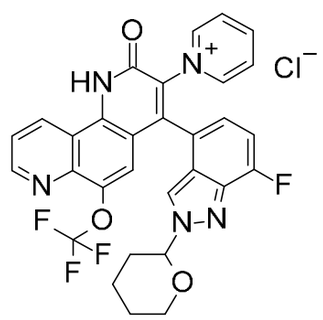
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0669]

Compuesto c-87

4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-6-(trifluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 400]



A la solución de 2-cloro-N-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]acetamida (compuesto c-86) en DMA en un recipiente de reacción, piridina (1,33 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora para obtener una solución mixta del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 576,5 $[M]^+$

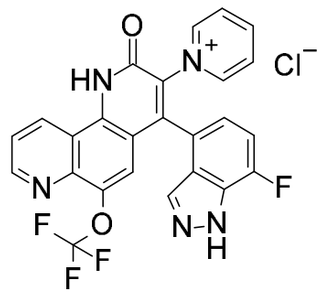
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0670]

Compuesto c-88

4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-6-(trifluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 401]



La solución mixta de 4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-6-(trifluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-87) en DMA/piridina en un recipiente de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, ácido clorhídrico 12 M (234 µl, 2,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora y luego se agitó a 80 °C durante 1,5 horas para obtener una solución mixta del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 492 $[M]^+$

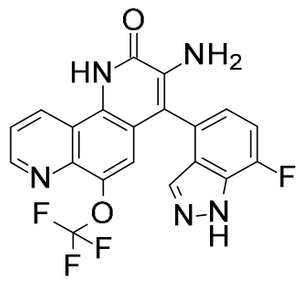
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0671]

Compuesto C188

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 402]



La solución mixta de 4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-6-(trifluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-88) en DMA/piridina en un recipiente de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, monohidrato de hidrazina (139 µl, 2,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30

min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y 15 ml de agua se añadieron. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó secuencialmente con agua y acetonitrilo/agua (1/4) para obtener el compuesto del título (75,4 mg, rendimiento del 62,6 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

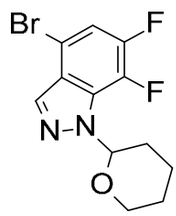
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0672]

Compuesto c-99

4-bromo-6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 403]




A una solución de 4-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol (6,38 g, 27,4 mmol) en DCM (128 ml) en un recipiente de reacción, 3,4-dihidro-2H-pirano (7,49 ml, 82 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,521 g, 2,74 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (6,68 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis

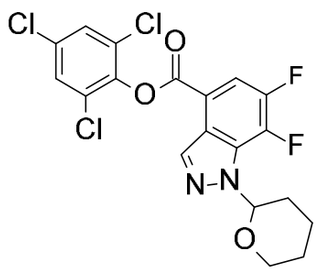
A)

[0673]

Compuesto c-100

(2,4,6-triclorofenil)6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

[Fórmula 404]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol (compuesto c-99) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-4.

LCMS: m/z 461 $[M+H]^+$

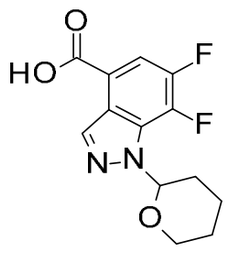
Tiempo de retención de HPLC: 1,03 min (condición de análisis U)

[0674]

Compuesto c-101

Ácido 6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico

[Fórmula 405]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2,4,6-triclorofenil)6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato (compuesto c-100) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-5.

LCMS: m/z 283 $[M+H]^+$

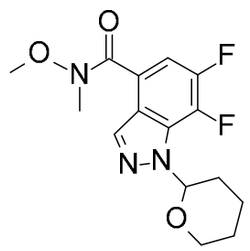
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0675]

Compuesto c-102

6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 406]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico (compuesto c-101) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que THF y trietilamina se usaron en lugar de DMF y DIPEA usados en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 326 $[M+H]^+$

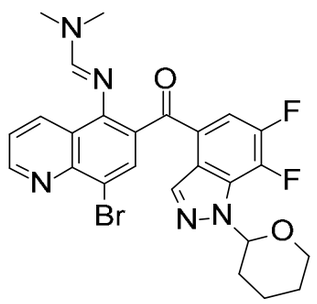
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0676]

Compuesto c-103

(E)-N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 407]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6,7-difluoro-

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-102) y (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

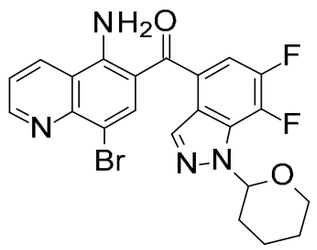
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[0677]

Compuesto c-104

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 408]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-103) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

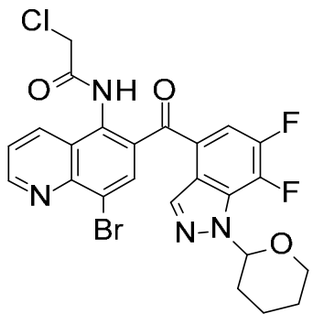
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis A)

[0678]

Compuesto c-105

N-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-2-cloroacetamida

[Fórmula 409]




LCMS: m/z 563 [M+H]+

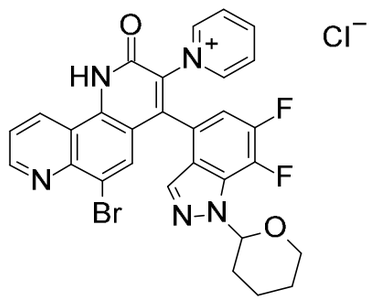
Tiempo de retención de HPLC: 0,83 min (condición de análisis A)

[0679]

Compuesto c-106

6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 410]




LCMS: m/z 588 $[M]^+$

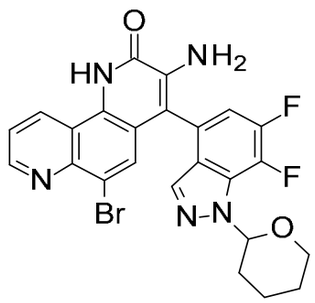
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0680]

Compuesto c-107

3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 411]



El compuesto c-105, el compuesto c-106 y el compuesto c-107 se sintetizaron a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-104) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

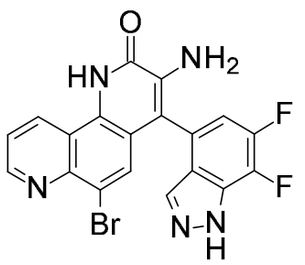
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis A)

[0681]

Compuesto C66

3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 412]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

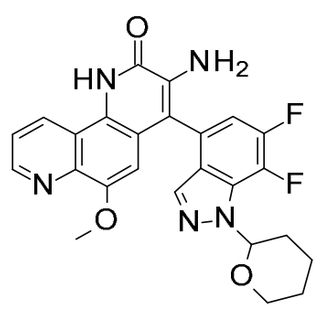
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0682]

Compuesto c-108

3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 413]



Una solución de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107, 25 mg, 0,047 mmol) y tBuBrettPhos Pd G3 (4,06 mg, 4,75 µmol) en 1,4-dioxano (317 µl) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución 5 M de metóxido de sodio en metanol (66,5 µl, 0,332 mmol) se añadió. Se burbujeó gas nitrógeno en la suspensión mixta y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (18,8 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

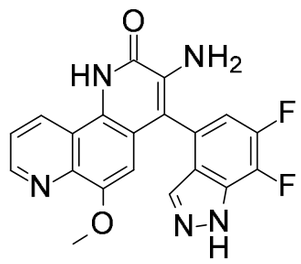
[0683]

Compuesto C65

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona

[Fórmula 414]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-108) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

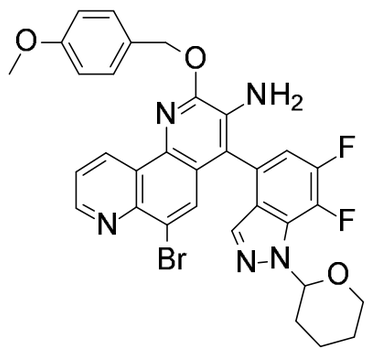
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0684]

Compuesto c-109

6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 415]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-14.

LCMS: m/z 646 $[M+H]^+$

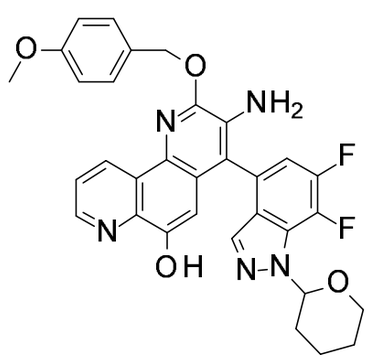
Tiempo de retención de HPLC: 5,66 min (condición de análisis J)

[0685]

Compuesto c-110

3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol

[Fórmula 416]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-109) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-15.

LCMS: m/z 584,5 $[M+H]^+$

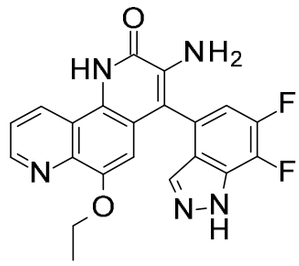
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (condición de análisis A)

[0686]

Compuesto C67

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 417]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que yodoetano y DMF se usaron en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato y DMA usados en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

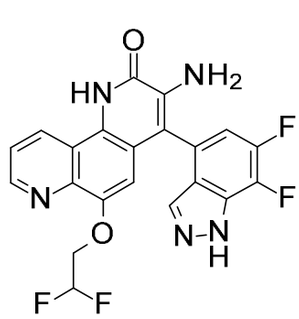
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0687]

Compuesto C68

3-amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 418]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos

c-28 y C4, excepto que se usó DMF en lugar de DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

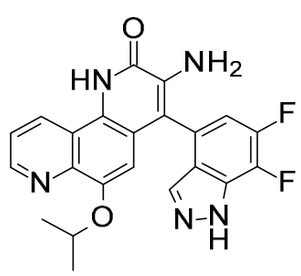
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0688]

Compuesto C69

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 419]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que 2-yodopropano y DMF se usaron en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato y DMA usados en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

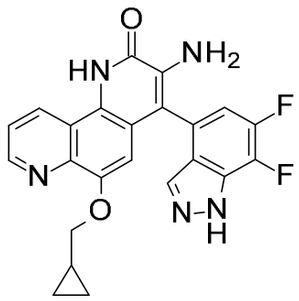
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0689]

Compuesto C70

3-amino-6-(ciclopropilmetoxi)-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 420]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

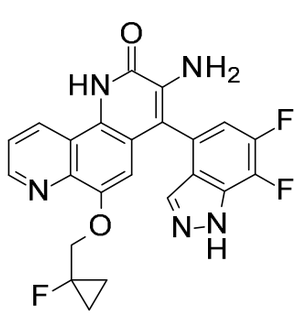
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0690]

Compuesto C71

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(1-fluorociclopropil)metoxi]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 421]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-

metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

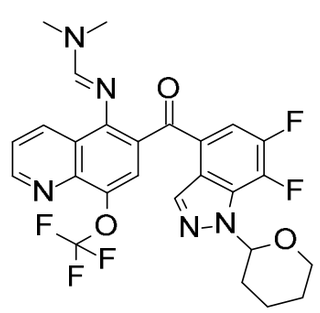
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0691]

Compuesto c-116

(E)-N'-[6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 422]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-yodo-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-83) y 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-102) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

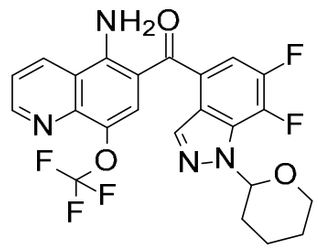
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis A)

[0692]

Compuesto c-117

[5-amino-8-(trifluorometoxi)quinolin-6-il]-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 423]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometoxi)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-116) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

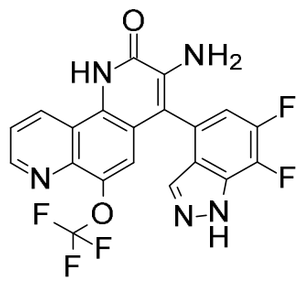
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (condición de análisis A)

[0693]

Compuesto C72

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 424]



El compuesto del título se sintetizó a partir de [5-amino-8-(trifluorometoxi)quinolin-6-il]-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-117) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10, c-13 y B49, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar

N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

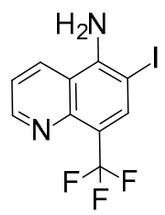
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[0694]

Compuesto c-246

6-yodo-8-(trifluorometil)quinolin-5-amina

[Fórmula 425]



A una solución de 8-(trifluorometil)quinolin-5-amina (250 mg, 1,178 mmol) en DMSO (1,96 ml) en un recipiente de reacción, TFA (91 µl, 1,178 mmol) se añadió y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla, N-yodosuccinimida (270 mg, 1,20 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora para obtener una solución del compuesto del título en DMSO.

LCMS: m/z 339 $[M+H]^+$

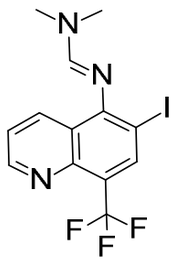
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis A)

[0695]

Compuesto c-247

(E)-N'-[6-yodo-8-(trifluorometil)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 426]



La solución de 6-yodo-8-(trifluorometil)quinolin-5-amina (compuesto c-246) en DMSO se calentó hasta temperatura ambiente, N,N-dimetilformamidadimetilacetal (1,25 ml, 9,42 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (330 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

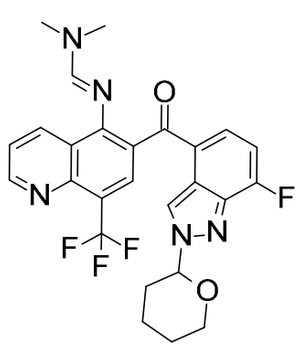
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0696]

Compuesto c-248

(E)-N'-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometil)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 427]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-yodo-8-(trifluorometil)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-247) en las mismas condiciones que el ejemplo de

producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

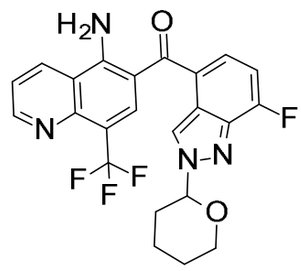
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis A)

[0697]

Compuesto c-249

[5-amino-8-(trifluorometil)quinolin-6-il]-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 428]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-(trifluorometil)quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-248) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

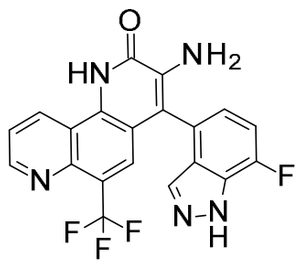
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis A)

[0698]

Compuesto C187

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 429]



El compuesto del título se sintetizó a partir de [5-amino-8-(trifluorometil)quinolin-6-il]-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-249) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-63, b-64, b-65 y B21.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

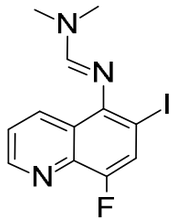
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0699]

Compuesto c-93

(E)-N'-(8-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 430]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-fluoroquinolin-5-amina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-246 y c-247.

LCMS: m/z 344 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis H)

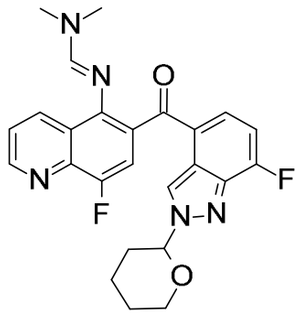
[0700]

Compuesto c-94

(E)-N'-[8-fluoro-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-

carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 431]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-93) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

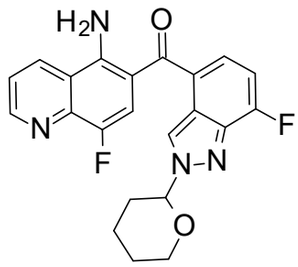
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0701]

Compuesto c-95

(5-amino-8-fluoroquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 432]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-fluoro-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-94) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 409 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis

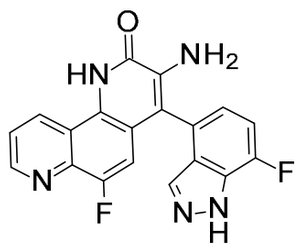
A)

[0702]

Compuesto C6 4

3-amino-6-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 433]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-95) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y el compuesto b-9.

LCMS: m/z 364 $[M+H]^+$

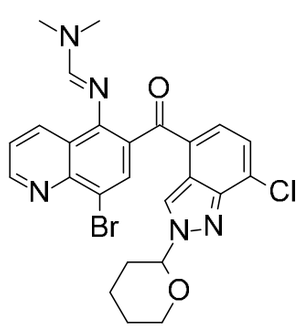
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0703]

Compuesto c-123

(E)-N'-[8-bromo-6-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 434]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto

c-2) y 7-cloro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto a-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 540 $[M+H]^+$

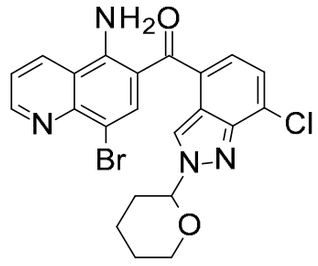
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0704]

Compuesto c-124

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 435]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-123) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

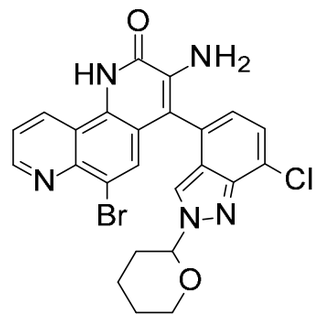
Tiempo de retención de HPLC: 0,86 min (condición de análisis A)

[0705]

Compuesto c-177

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 436]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-124) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

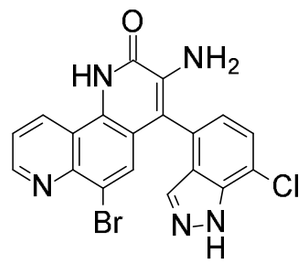
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0706]

Compuesto C73

3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 437]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-177) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis

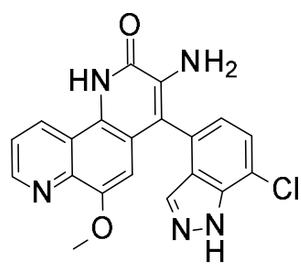
A)

[0707]

Compuesto C74

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 438]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C73) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-108, excepto que se usó NMP en lugar de 1,4-dioxano usado en el ejemplo de producción del compuesto c-108.

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

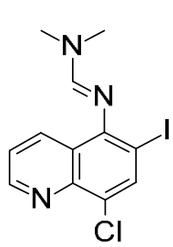
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0708]

Compuesto c-122

(E)-N'-(8-cloro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 439]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-cloroquinolin-5-amina en las mismas condiciones que los ejemplos

de producción de los compuestos c-1 y b-25.

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

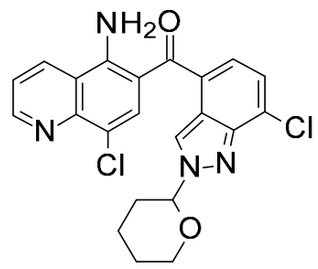
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis H)

[0709]

Compuesto c-133

(5-amino-8-cloroquinolin-6-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 440]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-cloro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-122) y [7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-morfolin-4-ilmetanona (compuesto a-54) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-26 y b-27.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

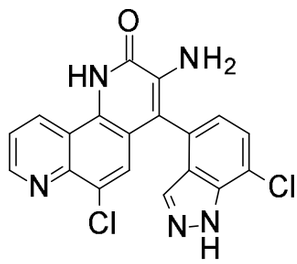
Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis A)

[0710]

Compuesto C77

3-amino-6-cloro-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 441]



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto (5-amino-8-cloroquinolin-6-il)-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-133) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-63, c-64, b-65 y B21, excepto que se usó ácido clorhídrico 12 M en lugar de la solución al 5 % de cloruro de hidrógeno en MeOH usada en el ejemplo de producción del compuesto B21.

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

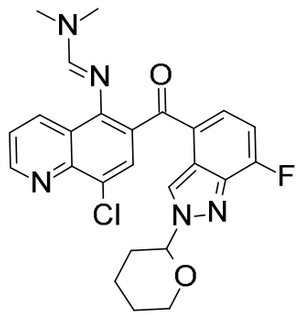
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0711]

Compuesto c-134

(E)-N'-[8-cloro-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 442]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-cloro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (c-122) y 7-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-6) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

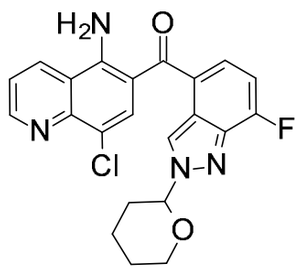
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0712]

Compuesto c-135

(5-amino-8-cloroquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 443]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-cloro-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-134) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

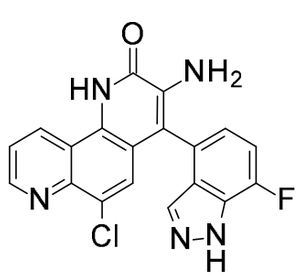
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0713]

Compuesto C78

3-amino-6-cloro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 444]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-amino-8-cloroquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-135) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó monoclorhidrato de hidrazina en lugar de ácido clorhídrico 12 M usado en el ejemplo de producción del compuesto b-30.

LCMS: m/z 380 $[M+H]^+$

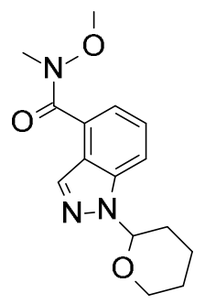
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis B)

[0714]

Compuesto c-137

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 445]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-carboxílico en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 290 $[M+H]^+$

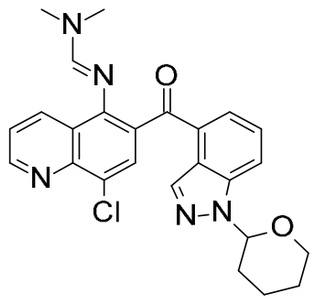
Tiempo de retención de HPLC: 0,58 min (condición de análisis A)

[0715]

Compuesto c-138

(E)-N'-[8-cloro-6-[1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 446]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-137) y (E)-N'-(8-cloro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-122) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó una solución 0,75 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF en lugar de la solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 462 $[M+H]^+$

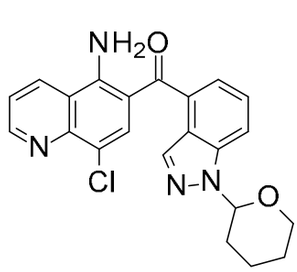
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[0716]

Compuesto c-139

(5-amino-8-cloroquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 447]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-cloro-6-[1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-138) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-67.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

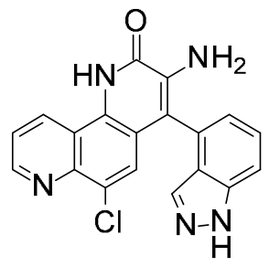
Tiempo de retención de HPLC: 0,77 min (condición de análisis A)

[0717]

Compuesto C79

3-amino-6-cloro-4-(1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 448]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-cloroquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-139) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-7, b-8, b-9 y B48.

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

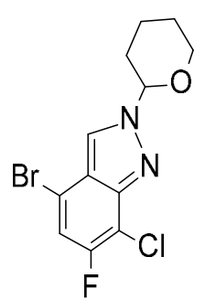
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0718]

Compuesto c-126

4-bromo-7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 449]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-7-cloro-6-fluoro-1H-indazol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-3.

LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

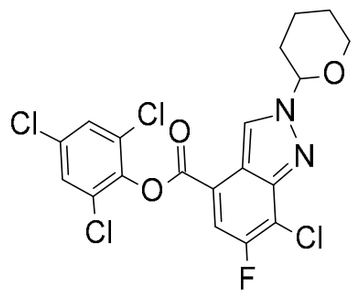
Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis A)

[0719]

Compuesto c-127

(2,4,6-triclorofenil)7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

[Fórmula 450]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol (compuesto c-126) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-4.

LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

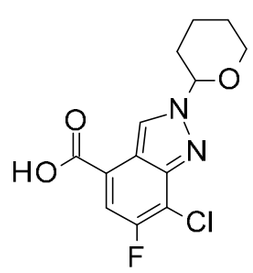
Tiempo de retención de HPLC: 1,20 min (condición de análisis A)

[0720]

Compuesto c-128

Ácido 7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico

[Fórmula 451]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (2,4,6-triclorofenil)7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

(compuesto c-127) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-5.

LCMS: m/z 299 $[M+H]^+$

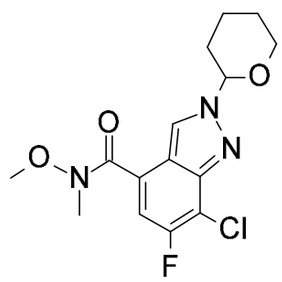
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[0721]

Compuesto c-129

7-cloro-6-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 452]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico (compuesto c-128) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó trietilamina en lugar de DIPEA usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

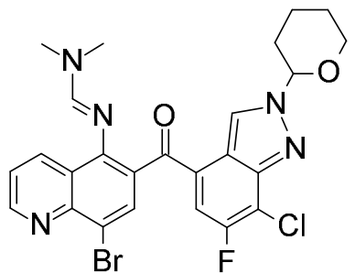
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0722]

Compuesto c-130

(E)-N'-[8-bromo-6-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 453]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-2) y 7-cloro-6-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-129) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

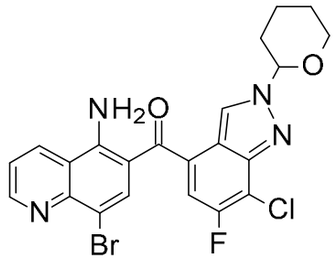
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis A)

[0723]

Compuesto c-131

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 454]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-130) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 503 $[M+H]^+$

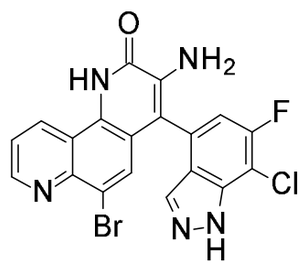
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis A)

[0724]

Compuesto C75

3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 455]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-131) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-86, c-87, c-88 y C188.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

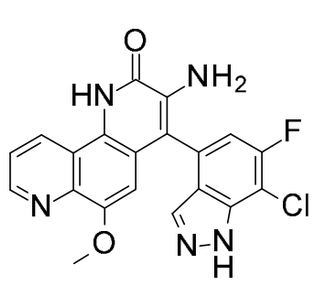
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0725]

Compuesto C76

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 456]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C75) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-108, excepto que se usó NMP en lugar de 1,4-dioxano usado en el ejemplo de producción del compuesto c-108.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

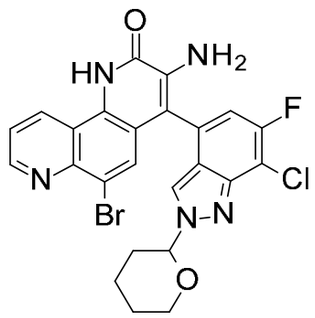
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0726]

Compuesto c-143

3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 457]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-131) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13.

LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

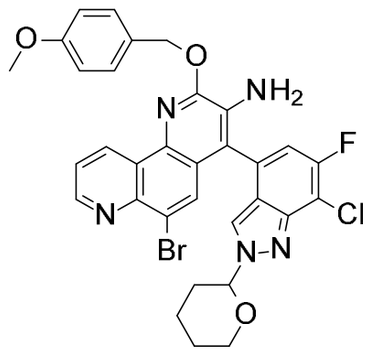
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis A)

[0727]

Compuesto c-144

6-bromo-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 458]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-143) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-14.

LCMS: m/z 662 $[M+H]^+$

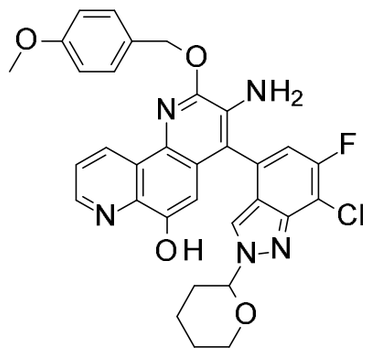
Tiempo de retención de HPLC: 1,10 min (condición de análisis A)

[0728]

Compuesto c-145

3-amino-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol

[Fórmula 459]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromo-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto c-144) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-15.

LCMS: m/z 601 $[M+H]^+$

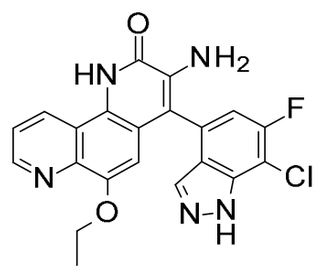
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (condición de análisis A)

[0729]

Compuesto C193

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 460]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-145) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

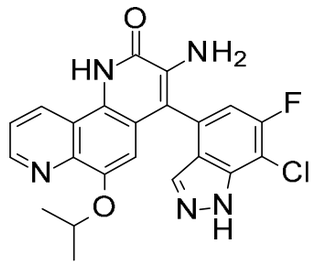
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0730]

Compuesto C194

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 461]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-cloro-6-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-145) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

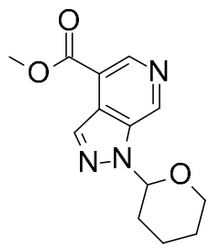
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0731]

Compuesto c-147

Metil 1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato

[Fórmula 462]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-99, excepto que la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 2 horas.

LCMS: m/z 262 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis

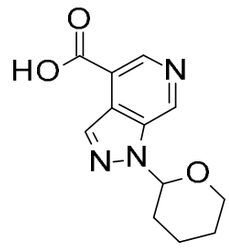
A)

[0732]

Compuesto c-148

Ácido 1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico

[Fórmula 463]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil 1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato (compuesto c-147) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-5, excepto que se usó MeOH en lugar de THF en el ejemplo de producción del compuesto c-5 y la reacción se llevó a cabo al agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora.

LCMS: m/z 248 $[M+H]^+$

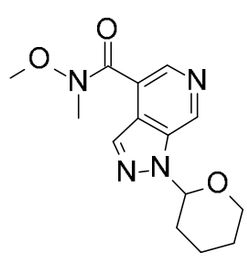
Tiempo de retención de HPLC: 0,34 min (condición de análisis A)

[0733]

Compuesto c-149

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxamida

[Fórmula 464]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxílico (compuesto c-148) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2,

excepto que se usó trietilamina en lugar de DIPEA usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 291,5 $[M+H]^+$

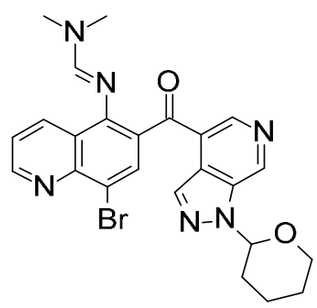
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0734]

Compuesto c-150

(E)-N'-[8-bromo-6-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 465]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-2) y N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carboxamida (compuesto c-149) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 507,5 $[M+H]^+$

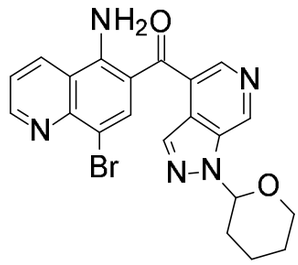
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0735]

Compuesto c-151

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-il]metanona

[Fórmula 466]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-150) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

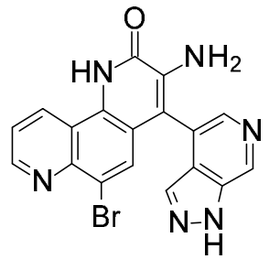
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0736]

Compuesto C80

3-amino-6-bromo-4-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 467]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-c]piridin-4-il]metanona (compuesto c-151) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9. DMSO se usó en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis

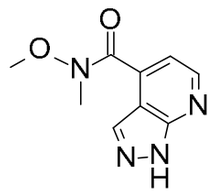
A)

[0737]

Compuesto c-156

N-metoxi-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

[Fórmula 468]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó trietilamina en lugar de DIPEA usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 207 $[M+H]^+$

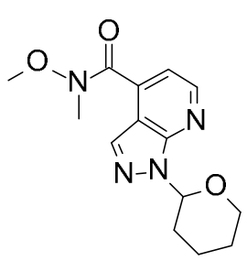
Tiempo de retención de HPLC: 0,34 min (condición de análisis A)

[0738]

Compuesto c-157

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

[Fórmula 469]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N-metoxi-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida (compuesto c-156) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-99, excepto que se usó THF en lugar de DCM usado en el ejemplo

de producción del compuesto c-99 y la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 horas.

LCMS: m/z 292 $[M+H]^+$

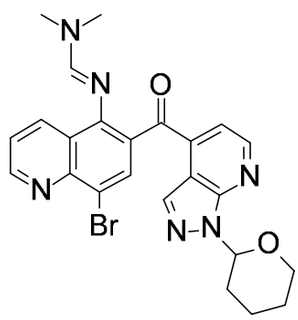
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0739]

Compuesto c-158

(E)-N'-[8-bromo-6-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 470]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-2) y N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida (compuesto c-157) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 507,5 $[M+H]^+$

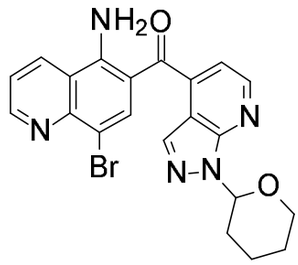
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0740]

Compuesto c-159

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]metanona

[Fórmula 471]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-158) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

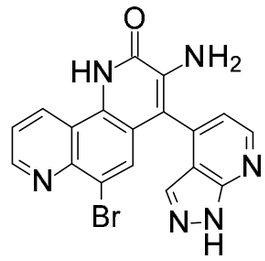
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0741]

Compuesto C81

3-amino-6-bromo-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 472]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]metanona (compuesto c-159) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DCM en lugar de DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto b-28 y la reacción se llevó a cabo al añadir piridina. Además, DMSO se usó en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

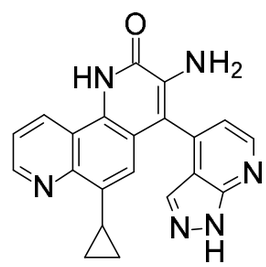
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0742]

Compuesto C82

3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 473]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C81) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de CPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 369,5 $[M+H]^+$

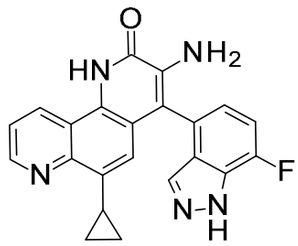
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0743]

Compuesto C84

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 474]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

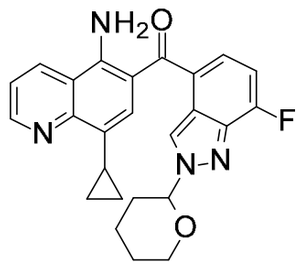
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0744]

Compuesto c-259

(5-amino-8-ciclopropilquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 475]



Una solución de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-8, 15 g, 32 mmol) en DMA (128 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego XPhos Pd G4 (0,825 g, 0,959 mmol) se añadió. A la mezcla, una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF (211 ml, 105 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 45 min. La mezcla de reacción se combinó con la del otro lote, luego una solución acuosa saturada de cloruro de

amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (20,1 g) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

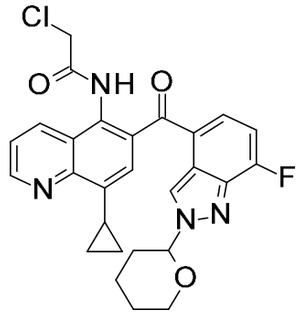
Tiempo de retención de HPLC: 0,94 min (condición de análisis F)

[0745]

Compuesto c-260

2-cloro-N-[8-ciclopropil-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]acetamida

[Fórmula 476]




Una solución de (5-amino-8-ciclopropilquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-259, 19,52 g, 45,3 mmol) en DCM (302 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, luego cloruro de cloroacetilo (6,14 ml, 77 mmol) y piridina (7,31 ml, 91 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título.

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

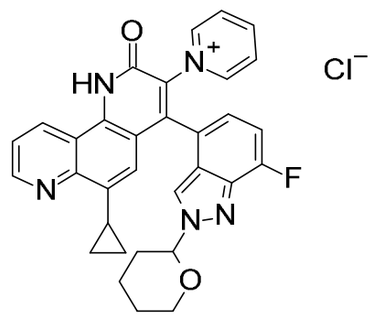
Tiempo de retención de HPLC: 1,10 min (condición de análisis F)

[0746]

Compuesto c-261

6-ciclopropil-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 477]



Al producto crudo de 2-cloro-N-[8-ciclopropil-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]acetamida (compuesto c-260) en un recipiente de reacción, piridina (230 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una solución del compuesto del título en piridina.

LCMS: m/z 532 $[M]^+$

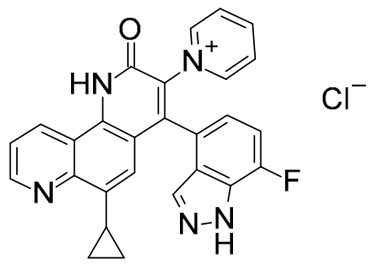
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis F)

[0747]

Compuesto c-262

6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 478]



A la solución de 6-ciclopropil-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-261) en piridina en un recipiente de reacción, ácido clorhídrico 12 M (38,9 ml, 453 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y acetonitrilo (257 ml) se añadió. El sólido se recolectó por filtración y luego se lavó tres veces con acetonitrilo (257 ml) para obtener el compuesto del título (19,18 g, rendimiento del 87 %).

LCMS: m/z 448 $[M]^+$

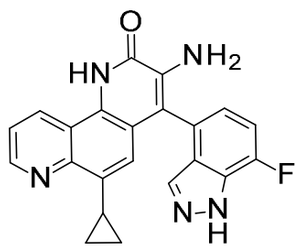
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis F)

[0748]

Compuesto C84

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 479]



A 6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-262, 19,18 g, 39,6 mmol) en un recipiente de reacción, DMSO (189 ml) y monohidrato de hidrazina (19,64 ml, 396 mmol) se añadieron y la mezcla se

calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y agua (253 ml) se añadió. El sólido se recolectó por filtración y se lavó dos veces con agua (200 ml) para obtener el compuesto del título (11,63 g, rendimiento del 76 %).

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

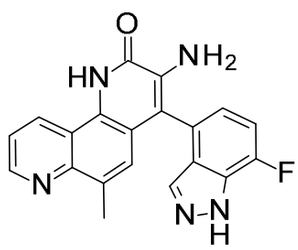
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0749]

Compuesto C85

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 480]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

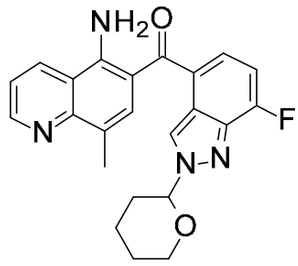
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0750]

Compuesto c-255

(5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 481]



A (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-8, 10 g, 21,31 mmol) y XPhos Pd G4 (0,55 g, 0,639 mmol) en un recipiente de reacción, DMA (107 ml) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno, luego una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF (42,6 ml, 85 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, agua (100 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y acetato de etilo (400 ml) se añadieron, la mezcla se filtró usando Celite y luego la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio (50 ml) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (8,4 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis F)

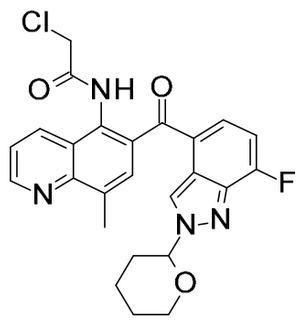
[0751]

Compuesto c-256

2-cloro-N-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-

metilquinolin-5-il]acetamida

[Fórmula 482]



Al recipiente de reacción, una solución de (5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-255, 8,4 g, 20,77 mmol) en DMA (69,2 ml) se añadió y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno, la solución de reacción se enfrió hasta 0 °C, luego N,N-dimetilanilina (15,73 ml, 125 mmol) y cloruro de cloroacetilo (3,3 ml, 41,5 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una solución del compuesto del título en DMA. LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

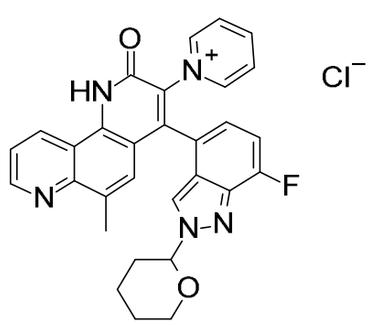
Tiempo de retención de HPLC: 1,04 min (condición de análisis F)

[0752]

Compuesto c-257

4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 483]



A una solución de 2-cloro-N-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-

il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]acetamida (compuesto c-256) en DMA en un recipiente de reacción, piridina (78 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una solución del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 506 $[M]^+$

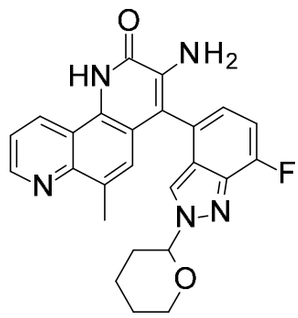
Tiempo de retención de HPLC: 0,77 min (condición de análisis F)

[0753]

Compuesto c-258

3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 484]



A una solución del compuesto c-257 en DMA/piridina, monohidrato de hidrazina (10,1 ml, 208 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, agua (165 ml) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con EtOH/agua (1/1, 56 ml) para obtener el compuesto del título (compuesto c-258, 9,5 g).

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

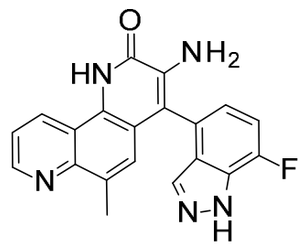
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis F)

[0754]

Compuesto C85

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 485]




A una solución de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-258, 11,56 g, 26,1 mmol) en TFE (116 ml) en un recipiente de reacción, trietilsilano (8,33 ml, 52,1 mmol) se añadió, la solución de reacción se enfrió hasta 0 °C, luego cloruro de trimetilsililo (9,99 ml, 78 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se combinó con la de otro lote, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (240 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua (60 ml) y acetonitrilo/agua (1/4, 60 ml). El sólido obtenido se suspendió en acetonitrilo (120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetonitrilo (60 ml). El sólido obtenido se combinó con la de otro lote, los sólidos se suspendieron en acetonitrilo (260 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetonitrilo (65 ml). El sólido obtenido se disolvió en DMSO (39 ml), una solución acuosa al 9 % de bicarbonato de sodio (13 ml) y agua (13 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración, se lavó dos veces con agua (65 ml) y luego se secó para obtener el

compuesto del título (8,69 g).

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

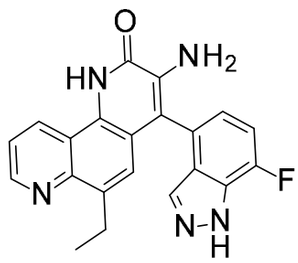
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0755]

Compuesto C86

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 484]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 1 M de dietilzinc en hexano en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

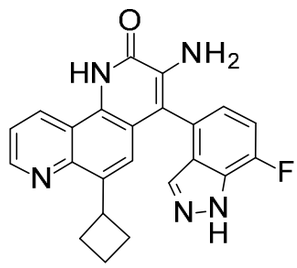
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0756]

Compuesto C91

3-amino-6-ciclobutil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 487]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

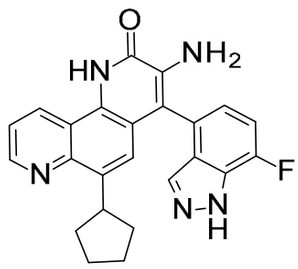
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0757]

Compuesto C92

3-amino-6-ciclopentil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 488]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 0,5 M de bromuro de ciclopentilzinc en THF en lugar de la solución 0,5

M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

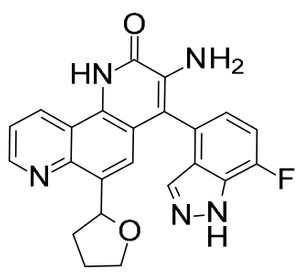
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0758]

Compuesto C96

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(oxolan-2-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 489]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de CPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

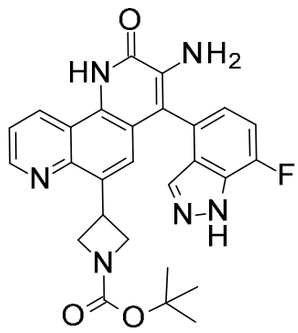
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0759]

Compuesto C97

Ter-butil 3-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]azetidin-1-carboxilato

[Fórmula 490]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución de yoduro de 1-ter-butoxicarbonilazetidin-3-ilzinc en DMA se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 501,5 $[M+H]^+$

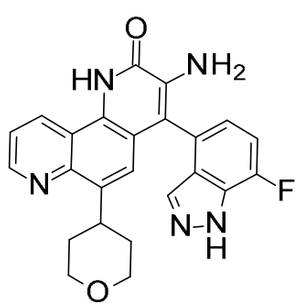
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[0760]

Compuesto $C_9$8

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(oxan-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 491]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que aducto de

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo y una solución de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y yoduro de (tetrahidropiran-4-il)zinc en DMA se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22 y la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la solución de reacción hasta 80 °C.

LCMS: m/z 430,6 $[M+H]^+$

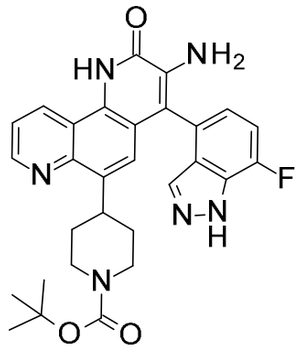
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0761]

Compuesto C99

Ter-butil 4-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]piperidin-1-carboxilato

[Fórmula 492]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución de yoduro de [1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]zinc en DMA se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 529,6 $[M+H]^+$

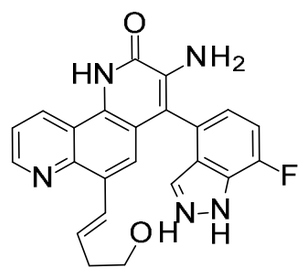
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0762]

Compuesto C100

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[(E)-4-hidroxibut-1-enil]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 493]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución de yoduro de (tetrahidrofuran-3-il)zinc en DMA se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 416,5 $[M+H]^+$

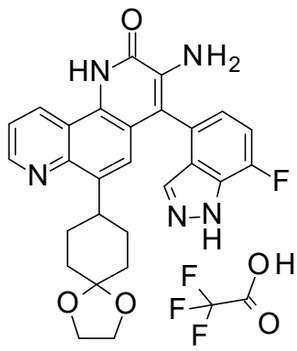
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0763]

Compuesto C101

3-amino-6-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato

[Fórmula 494]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y yoduro de (1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)zinc se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la solución de reacción hasta 80 °C.

LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

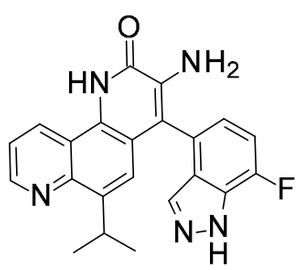
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0764]

Compuesto C104

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 495]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

(compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22. Xantphos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de 2-propilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 388,5 $[M+H]^+$

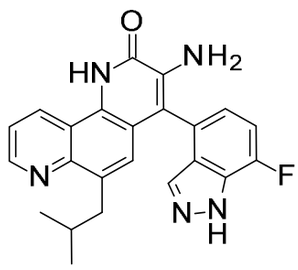
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0765]

Compuesto C105

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-metilpropil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 496]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de 2-metilpropilzinc en THF se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 402,5 $[M+H]^+$

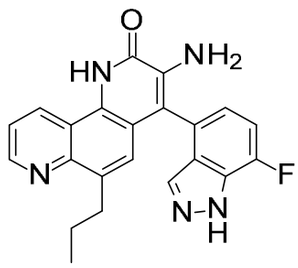
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0766]

Compuesto C106

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 497]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de propilzinc en THF se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 388,5 $[M+H]^+$

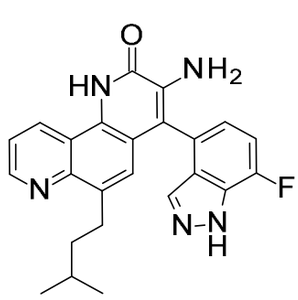
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[0767]

Compuesto C107

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-metilbutil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 498]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de 3-metilbutilzinc en THF se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 416,5 $[M+H]^+$

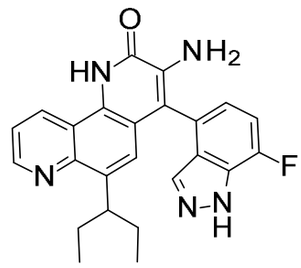
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0768]

Compuesto C108

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-pentan-3-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 499]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, Xantphos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de 1-etilpropilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 416,5 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis

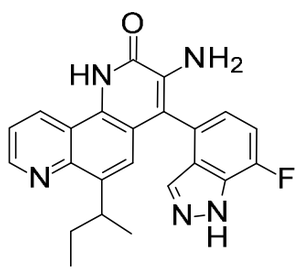
A)

[0769]

Compuesto C109

3-amino-6-butan-2-il-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 500]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, Xantphos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de sec-butilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 402,5 $[M+H]^+$

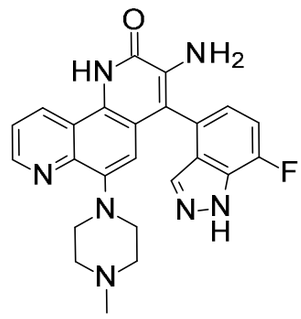
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0770]

Compuesto C114

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 501]



A una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 20 mg, 0,047 mmol), yoduro de cobre (I) (8,98 mg, 0,047 mmol), fosfato de tripotasio (30 mg, 0,141 mmol) y ácido [(2,6-dimetilfenil)amino](oxo)acético (18,22 mg, 0,094 mmol) en DMSO (471 µl) en un recipiente de reacción, 1-metilpiperazina (15,74 µl, 0,141 mmol) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa 10 mM de hidrogencarbonato de amonio/MeOH) para obtener el compuesto del título (3,6 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 444,6 $[M+H]^+$

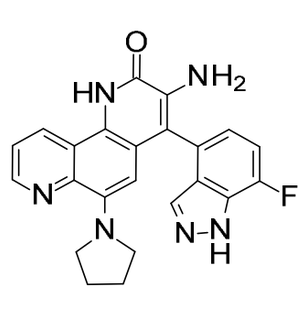
Tiempo de retención de HPLC: 0,31 min (condición de análisis A)

[0771]

Compuesto C113

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-pirrolidin-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 502]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 415,6 $[M+H]^+$

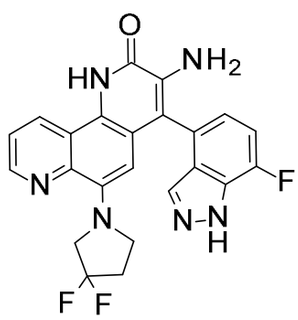
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0772]

Compuesto C115

3-amino-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 503]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 451,5 $[M+H]^+$

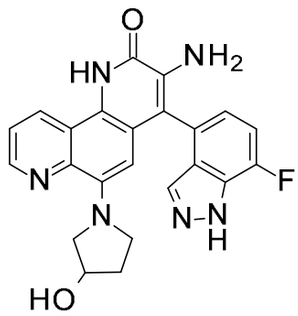
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0773]

Compuesto C116

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 504]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 431,6 $[M+H]^+$

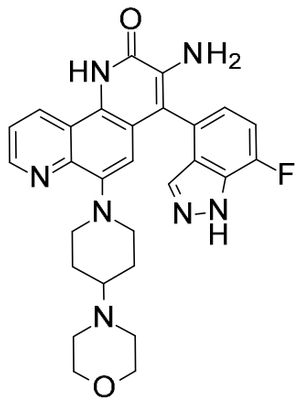
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0774]

Compuesto C117

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 505]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 514,6 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,34 min (condición de análisis

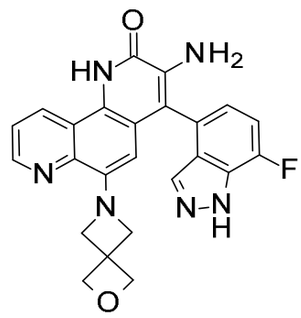
A)

[0775]

Compuesto C118

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 506]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 443,5 $[M+H]^+$

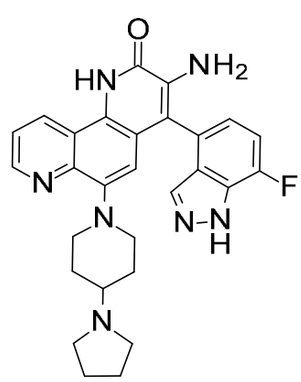
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0776]

Compuesto C119

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 507]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 498,6 $[M+H]^+$

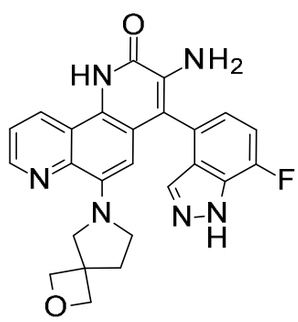
Tiempo de retención de HPLC: 0,35 min (condición de análisis A)

[0777]

Compuesto C120

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-oxa-7-azaespiro[3,4]octan-7-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 508]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 457,6 $[M+H]^+$

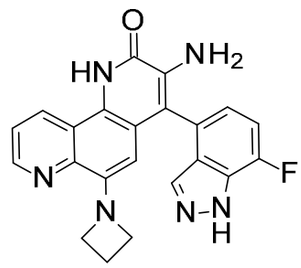
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0778]

Compuesto C121

3-amino-6-(azetidin-1-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 509]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 401,5 $[M+H]^+$

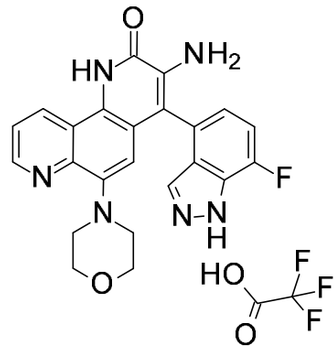
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[0779]

Compuesto C122

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-morfolin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato

[Fórmula 510]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

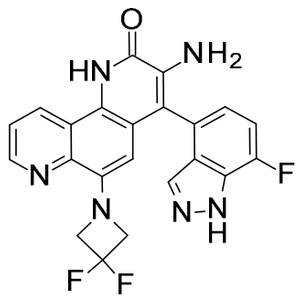
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0780]

Compuesto C123

3-amino-6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 511]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 437,5 $[M+H]^+$

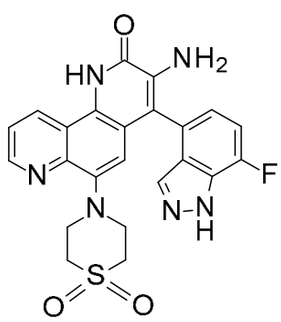
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0781]

Compuesto C124

3-amino-6-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 512]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas

condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

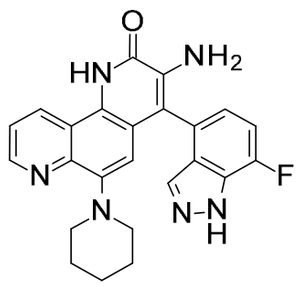
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0782]

Compuesto C125

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 513]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 429,5 $[M+H]^+$

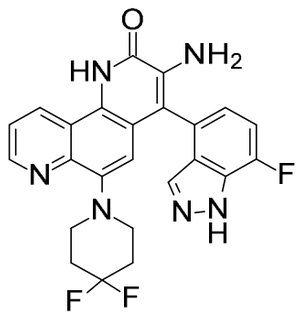
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0783]

Compuesto C126

3-amino-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 514]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 465,5 $[M+H]^+$

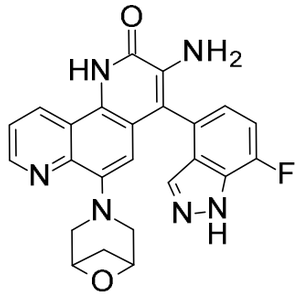
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0784]

Compuesto C128

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 515]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 443,5 $[M+H]^+$

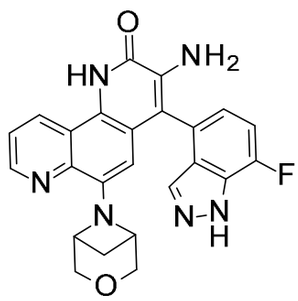
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0785]

Compuesto C129

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-oxa-6-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 516]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 443,5 $[M+H]^+$

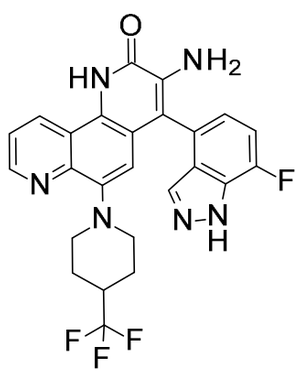
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0786]

Compuesto C131

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 517]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) y una correspondiente amina en las mismas

condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C114.

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

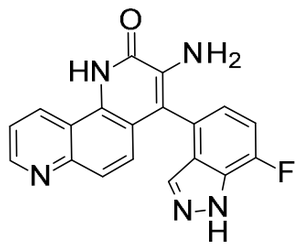
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0787]

Compuesto C83

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 518]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B11, excepto que se usó Xantphos Pd G3 en lugar de Xantphos Pd G4 usado en el ejemplo de producción del compuesto B11.

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

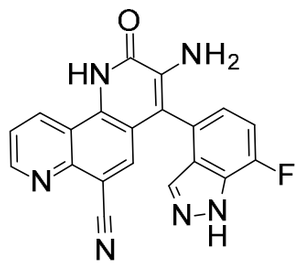
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0788]

Compuesto C87

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 519]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B26, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) usado en el ejemplo de producción del compuesto B26.

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

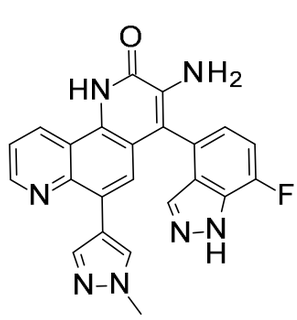
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0789]

Compuesto C88

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 520]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis

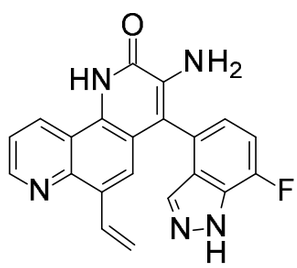
A)

[0790]

Compuesto C89

3-amino-6-etenil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 521]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29, excepto que se usó viniltrifluoroborato de potasio en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usado en el ejemplo de producción del compuesto B29.

LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

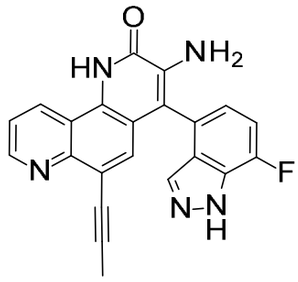
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0791]

Compuesto C90

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-prop-1-inil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 522]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B28, excepto que se usó DMSO en lugar de DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto B28.

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

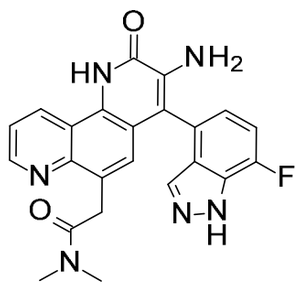
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0792]

Compuesto C93

2-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]-N,N-dimetilacetamida

[Fórmula 523]



Una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 20 mg, 0,047 mmol) y BINAP Pd G4 (4,74 mg, 4,71 µmol) en DMA (0,471 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Ciclopropancarbonitrilo (10,4 µl, 0,141 mmol) y una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (0,28 ml, 0,28 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 150 °C durante 30 min usando un reactor de

microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,1 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

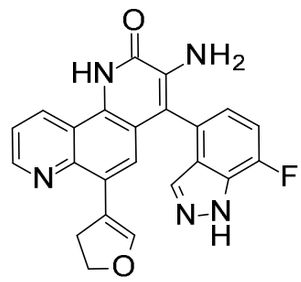
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0793]

Compuesto C94

3-amino-6-(2,3-dihidrofuran-4-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 524]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29, excepto que fosfato de tripotasio y éster pinacólico de ácido 4,5-dihidrofuran-3-borónico se usaron en lugar de carbonato de cesio y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usados en el ejemplo de producción del compuesto B29. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la solución de reacción hasta 90 °C.

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

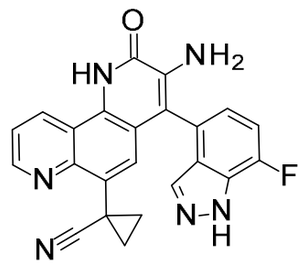
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[0794]

Compuesto C95

1-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]ciclopropan-1-carbonitrilo

[Fórmula 525]



Una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 20 mg, 0,047 mmol), 4,6-bis(difenilfosfino)fenoxazina (5,2 mg, 9,43 µmol) y aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y cloroformo (4,88 mg, 4,71 µmol) en THF (0,471 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Ciclopropancarbonitrilo (10,4 µl, 0,141 mmol) y una solución 1,0 M de LiHMDS en THF (0,28 ml, 0,28 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,1 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis

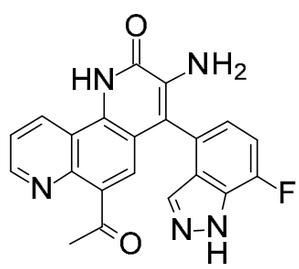
A)

[0795]

Compuesto C200

6-acetil-3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 526]



Una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 50 mg, 0,118 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,62 mg, 0,012 mmol) en DMA (0,5 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Tributil(1-etoxivinil)estannano (0,2 ml, 0,598 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,62 mg, 0,012 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (0,2 ml, 0,598 mmol) se añadieron y la mezcla luego se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, ácido clorhídrico 4 M se añadió y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,2 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (16,9 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

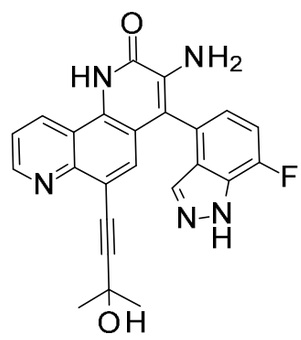
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis B)

[0796]

Compuesto C102

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 527]




Una solución de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 30 mg, 0,071 mmol) y carbonato de cesio (46,1 mg, 0,141 mmol) en DMA (0,354 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) dicloruro (4,8 mg, 7,07 µmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (10,3 µl, 0,106 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se combinó con la de otro lote, luego una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,2 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó dos veces por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (2 mg, rendimiento del 3,3 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

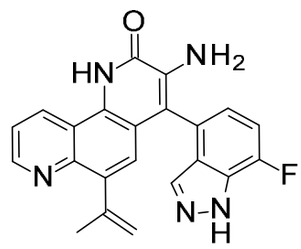
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0797]

Compuesto C103

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-prop-1-en-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 528]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que XPhos Pd G4, isopropeniltrifluoroborato de potasio y DMA se usaron respectivamente en lugar de DPPF Pd G4, ciclopropiltrifluoroborato de potasio y 1,4-dioxano usados en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 386,5 $[M+H]^+$

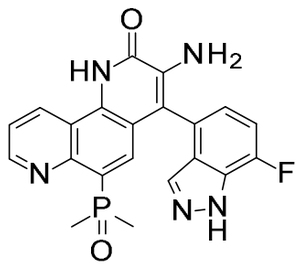
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0798]

Compuesto C110

3-amino-6-dimetilfosforil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 529]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B31.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

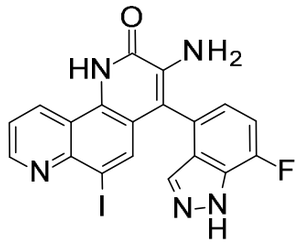
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[0799]

Compuesto C111

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 530]



A una suspensión de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 10 mg, 0,024 mmol), yoduro de sodio (7,07 mg, 0,047 mmol) y yoduro de cobre (I) (2,245 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) en un recipiente de reacción, N,N'-dimetiletilendiamina (2,28 µl, 0,021 mmol) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 20 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico, DMSO y acetonitrilo se añadieron

y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (8,6 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

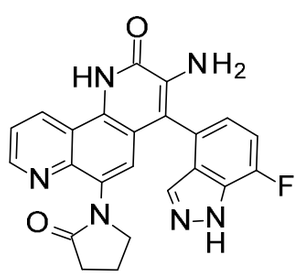
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[0800]

Compuesto C112

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 531]



A una suspensión de 3-amino-6-yodo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C111, 10 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio (20,53 mg, 0,149 mmol), (1S,2S)-(+)-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (18,11 mg, 0,127 mmol) y yoduro de cobre (I) (12,2 mg, 0,064 mmol) en 1,4-dioxano (0,212 ml) en un recipiente de reacción, pirrolidin-2-ona (6,55 µl, 0,085 mmol) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 20 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto

del título (1,9 mg, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

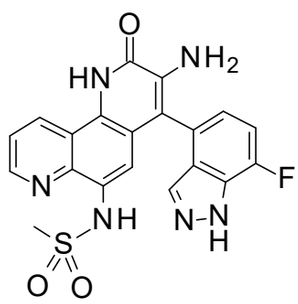
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0801]

Compuesto C127

N-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]metansulfonamida

[Fórmula 532]



A una suspensión de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1, 20 mg, 0,047 mmol), fosfato de tripotasio (40 mg, 0,189 mmol) y metansulfonamida (13,45 mg, 0,141 mmol) en 1,4-dioxano (0,471 ml) en un recipiente de reacción, tBuXPhos Pd G4 (3,75 mg, 4,71 µmol) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 17 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico y DMSO se añadieron y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (3,5 mg, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis

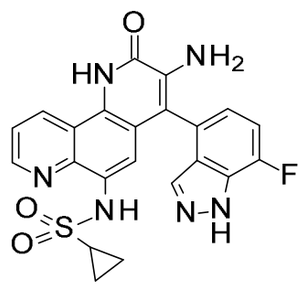
A)

[0802]

Compuesto C130

N-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]ciclopropansulfonamida

[Fórmula 533]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C127, excepto que se usó ciclopropilsulfonamida en lugar de metansulfonamida usada en el ejemplo de producción del compuesto C127.

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

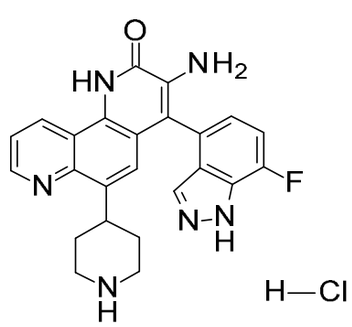
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0803]

Compuesto C133

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; clorhidrato

[Fórmula 534]



A una solución de ter-butil 4-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]piperidin-1-carboxilato (compuesto C99, 4,5 mg, 8,51 µmol) en TFE (0,3 ml), cloruro de trimetilsililo (5,39 µl, 0,043 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, una solución mixta de acetonitrilo y agua se añadió, y la mezcla se liofilizó para obtener el compuesto del título (3,8 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 429,5 $[M+H]^+$

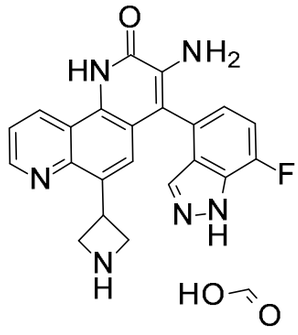
Tiempo de retención de HPLC: 0,37 min (condición de análisis A)

[0804]

Compuesto C132

3-amino-6-(azetidin-3-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; formiato

[Fórmula 535]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]azetidin-1-carboxilato (compuesto C97) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C133.

LCMS: m/z 401,5 $[M+H]^+$

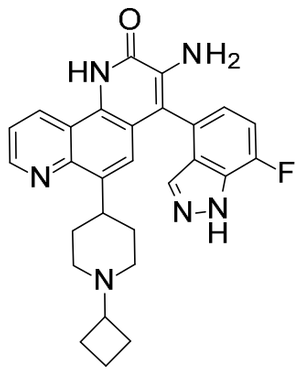
Tiempo de retención de HPLC: 0,36 min (condición de análisis A)

[0805]

Compuesto C134

3-amino-6-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 536]



3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; clorhidrato (compuesto C133, 10,5 mg, 0,02 mmol) se suspendió en la solución mixta de THF (0,21 ml) y DMA (0,07 ml), trietilamina (13,61 µl, 0,098 mmol), ácido acético (33,5 µl, 0,586 mmol), ciclobutanona (4,41 µl, 0,059 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (12,4 mg, 0,059 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico (0,2 ml) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (4,9 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 483,5 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

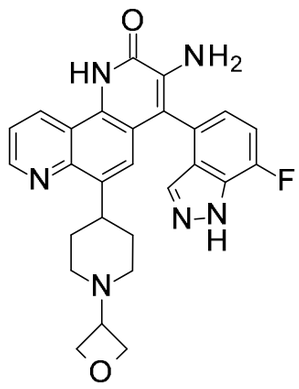
[0806]

Compuesto C135

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[1-(oxetan-3-

il)piperidin-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 537]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; clorhidrato (compuesto C133) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó 3-oxetanona en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 485,5 $[M+H]^+$

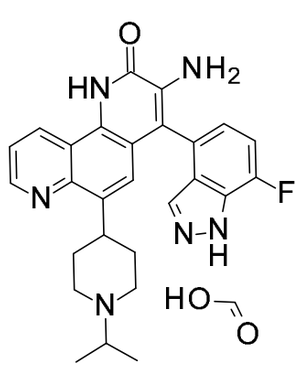
Tiempo de retención de HPLC: 0,36 min (condición de análisis A)

[0807]

Compuesto C136

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-propan-2-ilpiperidin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; formiato

[Fórmula 538]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-

ona; clorhidrato (compuesto C133) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó acetona en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

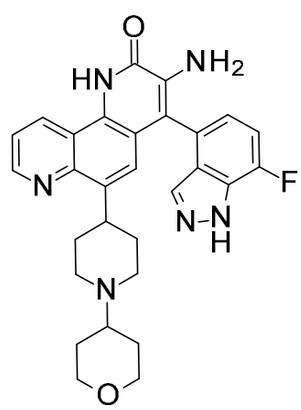
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0808]

Compuesto C137

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 539]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; clorhidrato (compuesto C133) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó tetrahidro-4H-piran-4-ona en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 513 $[M+H]^+$

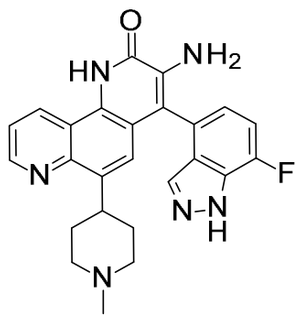
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0809]

Compuesto C138

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 540]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; clorhidrato (compuesto C133) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó formaldehído en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

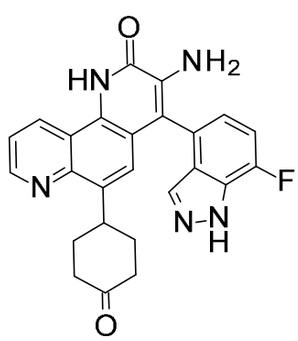
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0810]

Compuesto C139

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-oxociclohexil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 541]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-

1,7-fenantrolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato (compuesto C101) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B1.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

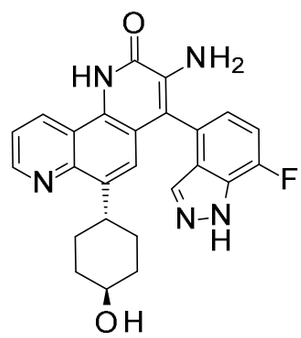
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0811]

Compuesto C140

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1r, 4r)-4-hidroxiciclohexil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 542]




LCMS: m/z 444,5 $[M+H]^+$

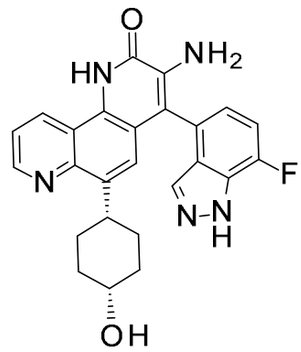
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0812]

Compuesto C141

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1s, 4s)-4-hidroxiciclohexil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 543]



A una solución de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-oxociclohexil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C139, 8 mg, 0,018 mmol) en MeOH (0,2 ml), borhidruro de sodio (5,8 mg, 0,153 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 44 % de ácido fórmico (200 µl) y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto C140 (6,7 mg, rendimiento del 66 %) y el compuesto C141 (0,7 mg, rendimiento del 6,9 %) en forma de sólidos amarillos.

LCMS: m/z 444,5 $[M+H]^+$

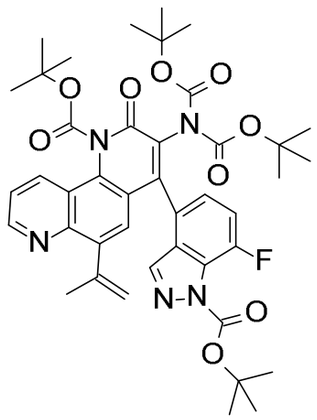
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0813]

Compuesto c-171

Ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-6-prop-1-en-2-il-1,7-fenantrolin-1-carboxilato

[Fórmula 544]



A una solución de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-prop-1-en-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C103, 63,1 mg, 0,164 mmol) en THF (1,7 ml), di-ter-butil dicarbonato (314 mg, 1,44 mmol) y dimetilaminopiridina (16 mg, 0,131 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (91,2 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 786,7 $[M+H]^+$

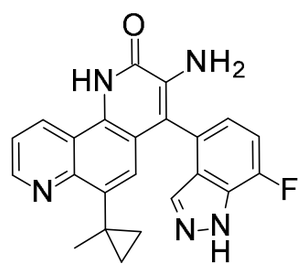
Tiempo de retención de HPLC: 1,26 min (condición de análisis A)

[0814]

Compuesto C142

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilciclopropil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 545]



Una solución de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-

il)oxicarbonil]amino]-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-6-prop-1-en-2-il-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-171, 45 mg, 0,057 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió hasta 0 °C, luego una solución de diyodometano (18,48 µl, 0,229 mmol) en DCM (1 ml) y una solución 1 M de dietilzinc en tolueno (229 µl, 0,229 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, TFA (500 µl) se añadió y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, acetato de potasio (60 mg, 0,611 mmol), DMSO y agua se añadieron y luego la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (2,5 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 400,5 $[M+H]^+$

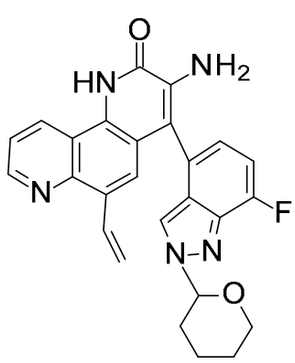
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0815]

Compuesto c-163

3-amino-6-etenil-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 546]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-

bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-13) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29, excepto que se usó viniltrifluoroborato de potasio en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usado en el ejemplo de producción del compuesto B29.

LCMS: m/z 456,5 $[M+H]^+$

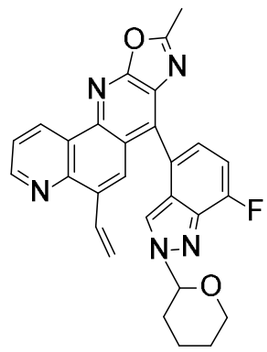
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0816]

Compuesto c-164

5-etenil-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-metil-[1,3]oxazolo[5,4-b][1,7]fenantrolina

[Fórmula 547]




A una solución de 3-amino-6-etenil-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-163, 59 mg, 0,130 mmol) en NMP (1,18 ml), trimetil ortoacetato (81 µl, 0,648 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 150 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (25 mg, rendimiento del 40 %).

LCMS: m/z 480,5 $[M+H]^+$

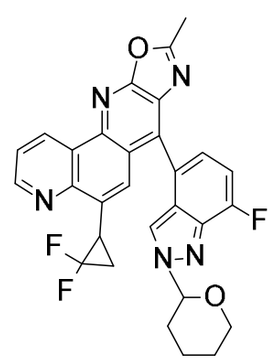
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis A)

[0817]

Compuesto c-165

5-(2,2-difluorociclopropil)-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-metil-[1,3]oxazolo[5,4-b][1,7]fenantrolina

[Fórmula 548]



A una solución de 5-etenil-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-metil-[1,3]oxazolo[5,4-b][1,7]fenantrolina (compuesto c-164, 48 mg, 0,1 mmol) en THF (2,4 ml), (trifluorometil)trimetilsilano (222 µl, 1,5 mmol) y yoduro de sodio (3 mg, 0,02 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. (Trifluorometil)trimetilsilano (222 µl, 1,5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se combinó con el de otro lote y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (56 mg).

LCMS: m/z 530,5 $[M+H]^+$

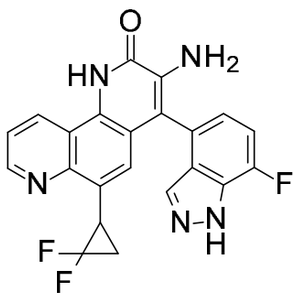
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis A)

[0818]

Compuesto C145

3-amino-6-(2,2-difluorociclopropil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 549]



A una solución de 5-(2,2-difluorociclopropil)-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-metil-[1,3]oxazolo[5,4-b][1,7]fenantrolina (compuesto c-165, 45 mg, 0,085 mmol) en EtOH (2,7 ml), ácido clorhídrico 12 M (142 µl, 1,7 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se combinó con la mezcla de reacción de otro lote obtenido por la misma operación y se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

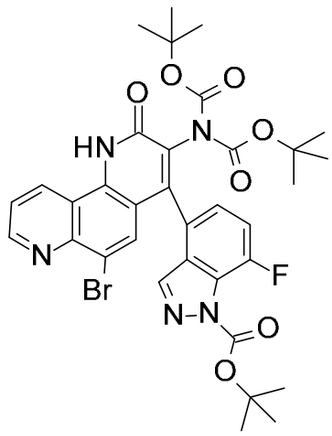
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0819]

Compuesto c-166

Ter-butil 4-[3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-4-il]-7-fluoroindazol-1-carboxilato

[Fórmula 550]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-171.

LCMS: m/z 724 $[M+H]^+$

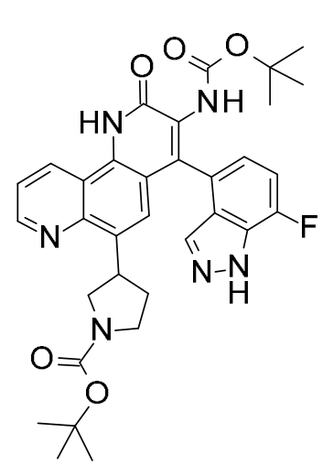
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis A)

[0820]

Compuesto c-167

Ter-butil 3-[4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]pirrolidin-1-carboxilato

[Fórmula 551]



A una solución de ter-butil 4-[3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-4-il]-7-

fluoroindazol-1-carboxilato (compuesto c-166, 50 mg, 0,069 mmol) en DMA (0,345 ml), ter-butil 3-bromopirrolidin-1-carboxilato (25,9 mg, 0,104 mmol), yoduro de níquel (II) (4,31 mg, 0,014 mmol), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridilo (3,7 mg, 0,014 mmol), 4-etilpiridina (7,85 µl, 0,069 mmol), cloruro de magnesio (6,57 mg, 0,069 mmol) y manganeso (7,58 mg, 0,138 mmol) se añadieron, la mezcla de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 22 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 22 % de ácido fórmico y DMSO se añadieron y la mezcla se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (3,4 mg, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 816 $[M+H]^+$

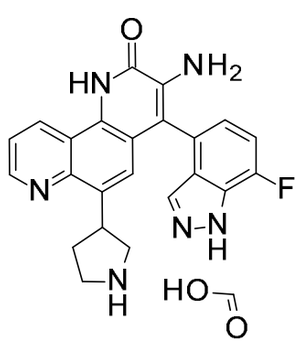
Tiempo de retención de HPLC: 0,76 min (condición de análisis A)

[0821]

Compuesto C146

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-pirrolidin-3-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; formiato

[Fórmula 552]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-[(2-metilpropan-2-

il)oxicarbonilamino]-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]pirrolidin-1-carboxilato (compuesto c-167) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C133.

LCMS: m/z 415,51 $[M+H]^+$

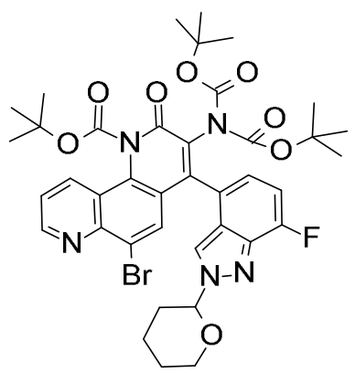
Tiempo de retención de HPLC: 0,37 min (condición de análisis A)

[0822]

Compuesto c-168

Ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato

[Fórmula 553]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-13) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-171.

LCMS: m/z 808,5 $[M+H]^+$

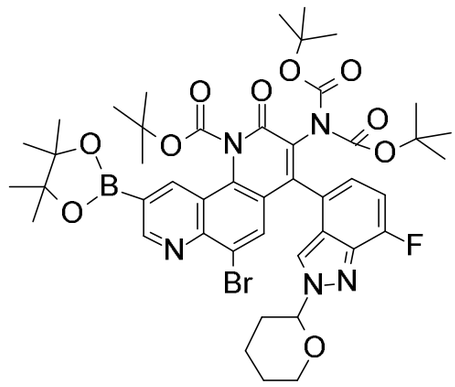
Tiempo de retención de HPLC: 1,07 min (condición de análisis V)

[0823]

Compuesto c-169

Ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,7-fenantrolin-1-carboxilato

[Fórmula 554]



A una solución de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168, 100 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridilo (6,64 mg, 0,025 mmol) y bis(pinacolato)diboro (126 mg, 0,495 mmol) en THF (1 ml), di-µ-metoxobis(1,5-ciclooctadien)diiridio (8,20 mg, 0,012 mol) se añadió y la mezcla se desgasificó a presión reducida, se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (68,6 mg, rendimiento del 59 %).

LCMS: m/z 934,6 $[M+H]^+$

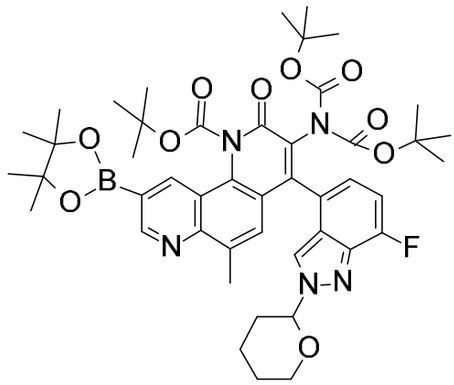
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis W)

[0824]

Compuesto c-170

Ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-2-oxo-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,7-fenantrolin-1-carboxilato

[Fórmula 555]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-169) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 870,8 $[M+H]^+$

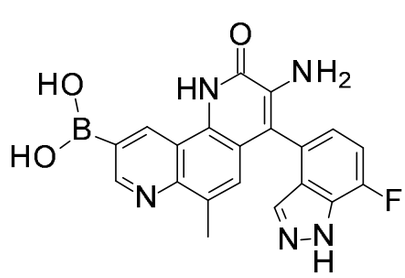
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis W)

[0825]

Compuesto C189

Ácido [3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-9-il]borónico

[Fórmula 556]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-4-[7-fluoro-2-(oxan-

2-il)indazol-4-il]-6-metil-2-oxo-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-170) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B1.

LCMS: m/z 404,5 $[M+H]^+$

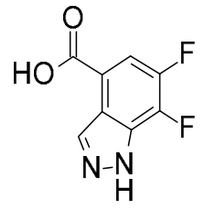
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0826]

Compuesto c-266

Ácido 6,7-difluoro-1H-indazol-4-carboxílico

[Fórmula 557]




Al recipiente de reacción, 4-bromo-6,7-difluoro-1H-indazol (10 g, 42,92 mmol), se añadieron ácido oxálico dihidrato (8,12 g, 64,37 mmol), acetato de paladio (0,48 g, 2,15 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,24 g, 2,15 mmol) se añadieron y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. A esta mezcla, anhídrido acético (6,09 ml, 64,37 mmol) y DMF (90 ml) se añadieron y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y DIPEA (11,99 ml, 68,66 mmol) se añadió por goteo durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, luego ácido oxálico dihidrato (5,41 g, 42,92 mmol) y anhídrido acético (4,06 ml, 42,92 mmol) se añadieron y DIPEA (7,5 ml, 42,9 mmol) se añadió por goteo durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se

enfrió hasta 0 °C y luego una solución acuosa 5 M de hidrato de potasio (103 ml, 0,51 mol) se añadió por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, acetato de isopropilo (100 ml) se añadió y la materia insoluble se filtró. La capa orgánica se descartó, la capa acuosa se lavó con acetato de isopropilo (100 ml) y luego ácido clorhídrico concentrado se añadió a la capa acuosa para tener un pH 3–4. El sólido producido se recolectó por filtración y se lavó dos veces con agua (20 ml). El sólido obtenido se secó a 50 °C a presión reducida para obtener el compuesto del título (8,47 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 199 $[M+H]^+$

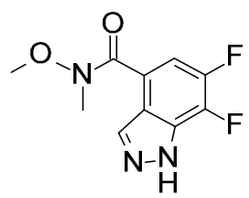
Tiempo de retención de HPLC: 2,03 min (condición de análisis Y)

[0827]

Compuesto c–267

6,7–difluoro–N–metoxi–N–metil–1H–indazol–4–carboxamida

[Fórmula 558]



Una solución de ácido 6,7–difluoro–1H–indazol–4–carboxílico (compuesto c–266, 3,0 g, 15,14 mmol) en DMF (21 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C y luego clorhidrato de N,O–dimetilhidroxilamina (1,77 g, 18,17 mmol) y una solución al 50 % de anhídrido de ácido propilfosfónico en acetato de etilo (11,7 ml, 19,68 mmol) se añadieron. A esta mezcla, DIPEA (7,93 ml, 45,4 mmol) se añadió por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó

durante 30 min, luego una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio (21 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (21 ml). La operación en la que el acetato de etilo (21 ml) se añadió a la capa acuosa y la mezcla se extrajo nuevamente se repitió dos veces. La capa orgánica obtenida se mezcló y luego se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (30 ml) y una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio (30 ml) y luego la capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto crudo obtenido se disolvió en acetona (9 ml) a temperatura ambiente y n-heptano (36 ml) se añadió. Esta suspensión se enfrió hasta 0 °C, luego se agitó durante 1 hora y se recolectó por filtración y luego el sólido se lavó con heptano. El sólido obtenido se secó a 40 °C a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,62 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 242 $[M+H]^+$

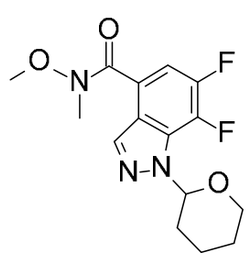
Tiempo de retención de HPLC: 1,29 min (condición de análisis Y)

[0828]

Compuesto c-102

6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 559]




Una solución de 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-4-carboxamida (compuesto c-267, 2 g, 8,29 mmol) en DCM (20 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 10 °C, monohidrato de ácido

p-toluensulfónico (0,158 g, 0,829 mmol) se añadió y luego 3,4-dihidro-2H-pirano (2,27 ml, 24,88 mmol) se añadió por goteo. La mezcla de reacción se calentó hasta 35 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (14 ml) se añadió. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida y luego tolueno (14 ml) se añadió y se azeotropó para obtener el compuesto del título (2,81 g).

LCMS: m/z 326 [M+H]+

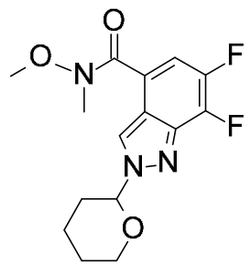
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0829]

Compuesto c-269

6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 560]




A una solución de 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-4-carboxamida (compuesto c-267, 14,9 g, 61,7 mmol) en DCM (298 ml) en un recipiente de reacción, 3,4-dihidro-2H-pirano (16,9 ml, 185 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (1,55 g, 6,18 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 20 % de bicarbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio y luego se concentró a presión reducida. El residuo

obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (20 g, rendimiento del 100 %) en forma de una sustancia oleosa incolora.

LCMS: m/z 326 $[M+H]^+$

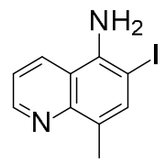
Tiempo de retención de HPLC: 1,87 min (condición de análisis Y)

[0830]

Compuesto c-270

6-yodo-8-metilquinolin-5-amina

[Fórmula 561]




Una suspensión de 8-metilquinolin-5-amina (3,0 g, 18,96 mmol) en acetonitrilo (21,0 ml) en un recipiente de reacción se enfrió con hielo, TFA (1,53 ml, 19,91 mmol), N-yodosuccinimida (4,48 g, 19,91 mmol) y acetonitrilo (12,0 ml) se añadieron y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 5 % de sulfito de sodio (20,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una solución acuosa al 5 % de sulfito de sodio (15,0 ml) y una solución acuosa al 5 % de carbonato de sodio (10,0 ml) luego se añadieron y la mezcla se agitó. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (4,71 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 285 $[M+H]^+$

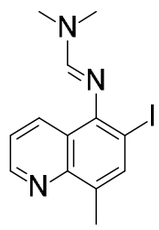
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis Y)

[0831]

Compuesto c-271

(E)-N'-(6-yodo-8-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 562]



A una suspensión de 6-yodo-8-metilquinolin-5-amina (compuesto c-270, 4,00 g, 14,08 mmol) en etanol (20,0 ml) en un recipiente de reacción, N,N-dimetilformamidadimetilacetal (3,77 ml, 28,2 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio (30 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (30 ml). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, TBME y n-heptano se añadieron al residuo concentrado y la mezcla se agitó. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con n-heptano para obtener el compuesto del título (3,8 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

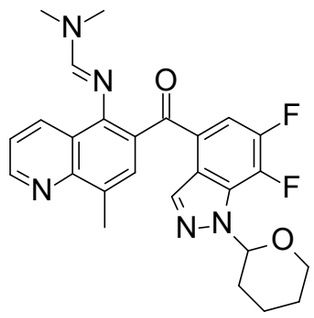
Tiempo de retención de HPLC: 0,77 min (condición de análisis Y)

[0832]

Compuesto c-272

(E)-N'-[6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 563]



Una solución de (E)-N'-(6-yodo-8-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-271, 146 mg, 0,430 mmol) en tolueno (1,5 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta -10 °C, una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (0,355 ml, 0,461 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a -10 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, una solución de 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-102, 100 mg, 0,307 mmol) en tolueno (0,25 ml) se añadió por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 10 min y luego se agitó a 0 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 17 % de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. Al residuo, acetonitrilo (1,0 ml) se añadió y la mezcla se disolvió a 70 °C y luego se enfrió hasta 35 °C. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 ml) para obtener el compuesto del título (36 mg, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

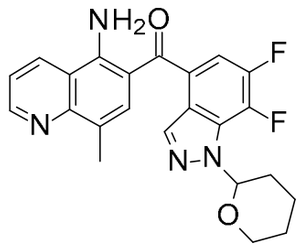
Tiempo de retención de HPLC: 1,84 min (condición de análisis Y)

[0833]

Compuesto c-273

(5-amino-8-metilquinolin-6-il)(6,7-difluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-4-il)metanona

[Fórmula 564]



A (E)-N'-[6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-272, 100 mg, 0,21 mmol) en un recipiente de reacción, una solución mixta (2,2 ml) de DMSO/agua (10:1) se añadió y la mezcla se agitó. Esta solución mixta se enfrió hasta 10 °C, una solución acuosa al 50 % de hidrato de potasio (78 µl, 1,05 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 horas 30 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio (2 ml) se añadió por goteo y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido se recolectó por filtración y luego se lavó con agua (2 ml) para obtener el compuesto del título (82 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

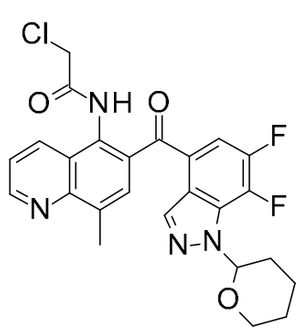
Tiempo de retención de HPLC: 4,05 min (condición de análisis X)

[0834]

Compuesto c-274

2-cloro-N-[6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]acetamida

[Fórmula 565]



A una solución de (5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-273, 1,13 g, 2,67 mmol) en DMA (22,6 ml) en un recipiente de reacción, cloruro de cloroacetilo (0,321 ml, 4,01 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

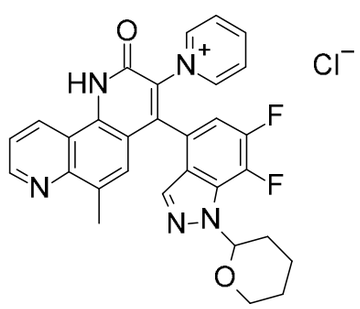
Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis A)

[0835]

Compuesto c-275

4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 566]




A la solución de 2-cloro-N-[6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]acetamida (compuesto c-274) en DMA en un recipiente de reacción, piridina (11,3 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una solución del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 524 $[M]^+$

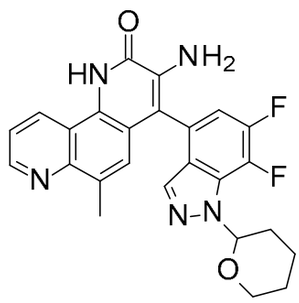
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0836]

Compuesto c-276

3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 567]



Una solución de 4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-275) en DMA/piridina en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, monohidrato de hidrazina (1,3 ml, 26,7 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 65 °C durante 7 horas. Agua (100 ml) se añadió a temperatura ambiente y el sólido producido se recolectó por filtración y se lavó con una solución mixta (50 ml) de acetonitrilo/agua (1/4) para obtener el compuesto del título (1,14 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 462 $[M+H]^+$

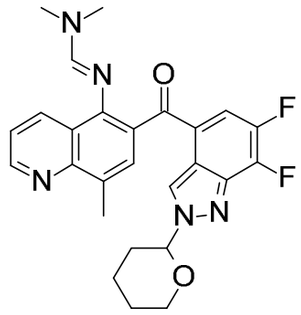
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0837]

Compuesto c-277

(E)-N'-[6-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 568]



Una solución de (E)-N'-(6-yodo-8-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-271, 416 mg, 1,23 mmol) en tolueno (2,0 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta -20 °C, una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (1,01 ml, 1,31 mmol) se añadió, la mezcla se agitó a -20 °C durante 45 min, luego una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (0,2 ml, 0,26 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 40 min. A la mezcla de reacción, una solución de 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-269, 285 mg, 0,88 mmol) en tolueno (1,5 ml) se añadió por goteo y la mezcla se agitó a -20 °C durante 45 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 15 % de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 15 % de cloruro de amonio y solución salina al 10 % y se concentró a presión reducida. Al residuo, acetonitrilo (2 ml) se añadió, la mezcla se agitó, luego agua (1,4 ml) se añadió y luego se agitó durante 1,5 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con una solución mixta de acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml) para obtener el compuesto del título (171 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

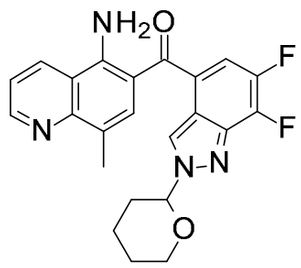
Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min (condición de análisis Y)

[0838]

Compuesto c-278

(5-amino-8-metilquinolin-6-il)(6,7-difluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il)metanona

[Fórmula 569]



A (E)-N'-[6-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-277, 10 mg, 0,02 mmol) en un recipiente de reacción, una solución mixta (0,22 ml) de DMSO/agua (10:1) se añadió y la mezcla se agitó. Esta solución mixta se enfrió hasta 10 °C, una solución acuosa al 50 % de hidrato de potasio (7,8 µl, 0,11 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora 30 min. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio (0,2 ml) se añadió por goteo y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración y luego se lavó con agua para obtener el compuesto del título (7,1 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido.

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

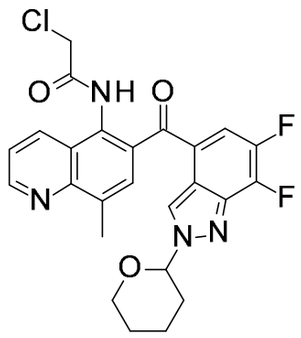
Tiempo de retención de HPLC: 2,26 min (condición de análisis Y)

[0839]

Compuesto c-279

2-cloro-N-[6-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]acetamida

[Fórmula 570]



Una solución de (5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-278, 534 mg, 1,18 mmol) en DMA (8 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, cloruro de cloroacetilo (0,14 ml, 1,78 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

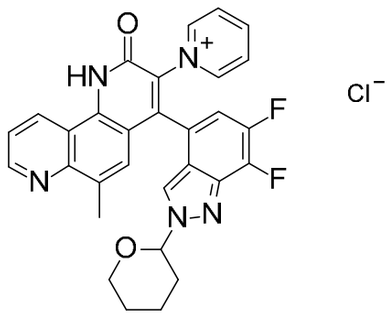
Tiempo de retención de HPLC: 2,38 min (condición de análisis Y)

[0840]

Compuesto c-280

4-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 571]



A la solución de 2-cloro-N-[6-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]acetamida (compuesto c-279) en DMA en un recipiente de reacción, piridina (5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una

solución del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 524 $[M]^+$

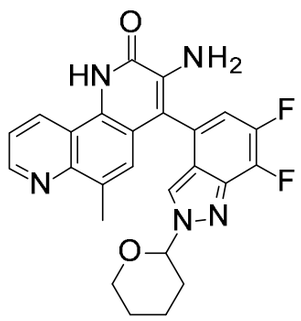
Tiempo de retención de HPLC: 1,48 min (condición de análisis Y)

[0841]

Compuesto c-281

3-amino-4-[6,7-difluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 572]



A la solución del compuesto c-280 en DMA/piridina en un recipiente de reacción, 80 % monohidrato de hidrazina (0,72 ml, 11,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Agua (12,5 ml) se añadió a temperatura ambiente y el sólido producido se recolectó por filtración y se lavó con agua (5 ml) para obtener el compuesto del título (448,4 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 462 $[M+H]^+$

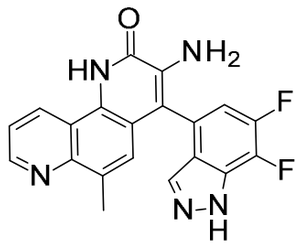
Tiempo de retención de HPLC: 2,07 min (condición de análisis Y)

[0842]

Compuesto C190

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 573]



A una solución de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C66, 82,8 mg, 0,187 mmol) en DMA (2,48 ml) en un recipiente de reacción, una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF (936 µl, 1,87 mmol) y CPhos Pd G3 (15,1 mg, 0,019 mmol) se añadieron, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (58,5 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido grisáceo.

LCMS: m/z 378 $[M+H]^+$

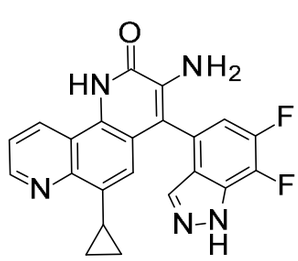
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0843]

Compuesto C191

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 574]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

(compuesto C66) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

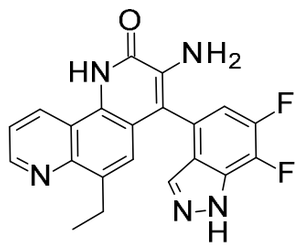
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0844]

Compuesto C192

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 575]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C66) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 1 M de dietilzinc en hexano en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

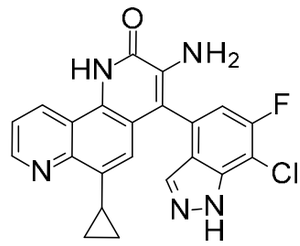
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[0845]

Compuesto C195

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 576]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C75) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó THF en lugar de DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

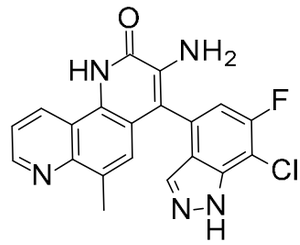
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0846]

Compuesto C196

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 577]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C75) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis

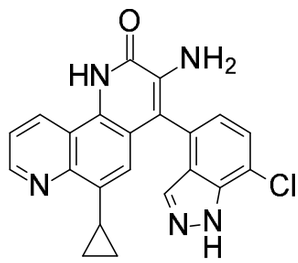
A)

[0847]

Compuesto C143

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 578]



LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

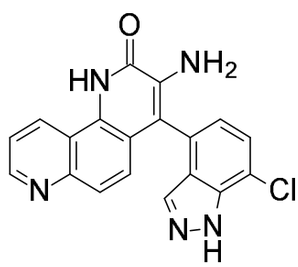
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0848]

Compuesto C144

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 579]



C143 y C144 se sintetizaron a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-cloro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-177) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos B22 y B48, excepto que se usó THF en lugar de DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis

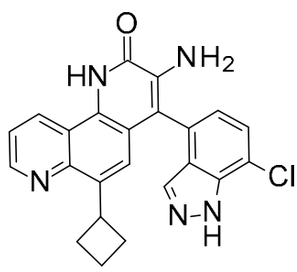
A)

[0849]

Compuesto C147

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 580]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C73) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutilzinc en THF y THF se usaron en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF y DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

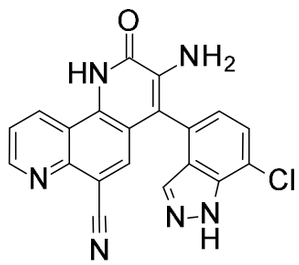
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[0850]

Compuesto C148

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 581]




LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

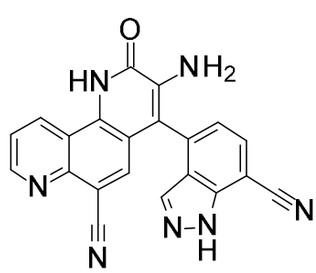
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0851]

Compuesto C149

3-amino-4-(7-ciano-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-carbonitrilo

[Fórmula 582]




El compuesto C148 y el compuesto C149 se sintetizaron a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C73) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B26, excepto que XPhos Pd G4 y DMSO se usaron en lugar de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y DMA usados en el ejemplo de producción del compuesto B26.

LCMS: m/z 378 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

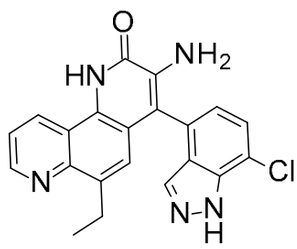
[0852]

Compuesto C150

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-

fenantrolin-2-ona

[Fórmula 583]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C73) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que una solución 1 M de dietilzinc en hexano y THF se usaron en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF y DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

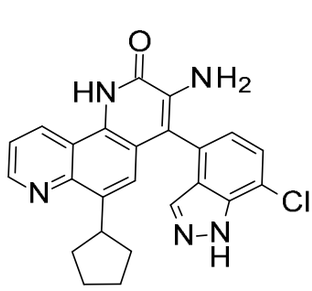
Tiempo de retención de HPLC: 0,58 min (condición de análisis A)

[0853]

Compuesto C151

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopentil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 584]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C73) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que una solución 0,5 M de

bromuro de ciclopentilzinc en THF y THF se usaron en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF y DMA usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

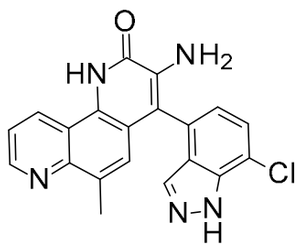
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0854]

Compuesto C152

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 585]




LCMS: m/z 376 $[M+H]^+$

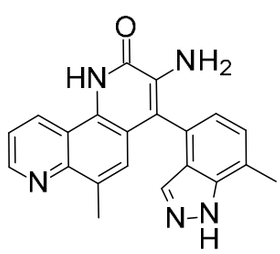
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0855]

Compuesto C153

3-amino-6-metil-4-(7-metil-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 586]




El compuesto C152 y el compuesto C153 se sintetizaron a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C73) en las mismas condiciones que el

ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

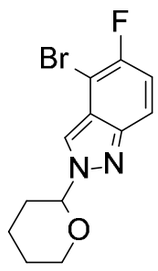
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0856]

Compuesto c-188

4-bromo-5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 587]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-5-fluoro-1H-indazol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-3.

LCMS: m/z 299 $[M+H]^+$

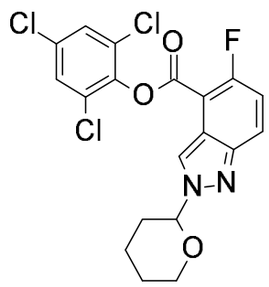
Tiempo de retención de HPLC: 0,83 min (condición de análisis Q)

[0857]

Compuesto c-189

(2,4,6-triclorofenil)5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

[Fórmula 588]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol (compuesto c-188) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-4.

LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

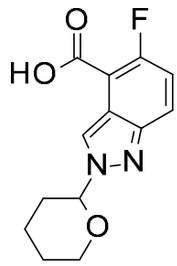
Tiempo de retención de HPLC: 1,07 min (condición de análisis Q)

[0858]

Compuesto c-190

Ácido 5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico

[Fórmula 589]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2,4,6-triclorofenil) 5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato (compuesto c-189) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-5.

LCMS: m/z 265 $[M+H]^+$

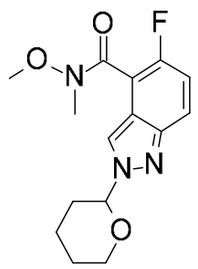
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis Q)

[0859]

Compuesto c-191

5-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 590]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico (compuesto c-190) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que trietilamina y THF se usaron en lugar de DIPEA y DMF usadas en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 308 $[M+H]^+$

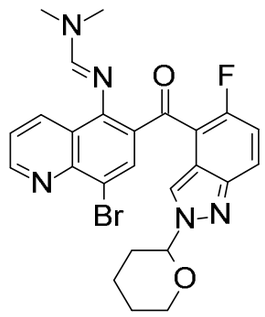
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis Q)

[0860]

Compuesto c-192

(E)-N'-[8-bromo-6-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 591]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-2) y 5-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-191) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

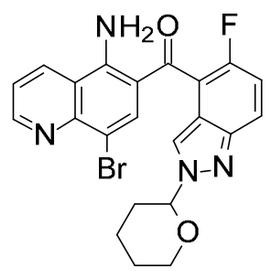
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis Q)

[0861]

Compuesto c-193

(5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 592]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-192) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27, excepto que se usó DMF en lugar de DMSO usado en el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

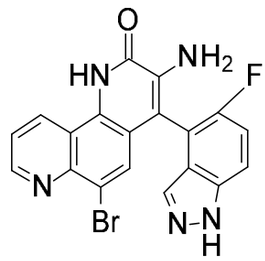
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis Q)

[0862]

Compuesto C154

3-amino-6-bromo-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 593]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-193) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

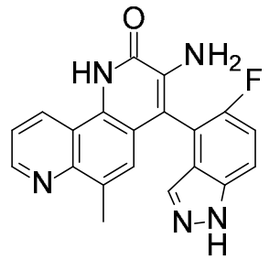
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0863]

Compuesto C155

3-amino-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 594]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C154) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

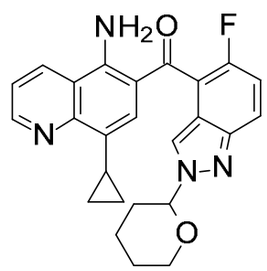
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0864]

Compuesto c-198

(5-amino-8-ciclopropilquinolin-6-il)-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 595]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinolin-6-il)-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-193) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de CPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 431,6 $[M+H]^+$

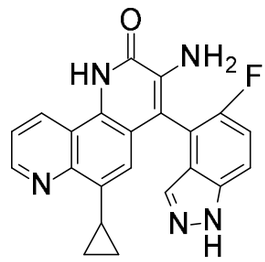
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis Q)

[0865]

Compuesto C156

3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (racemato)

[Fórmula 596]



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto (5-amino-8-ciclopropilquinolin-6-il)-[5-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (c-198) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9.

LCMS: m/z 386,6 $[M+H]^+$

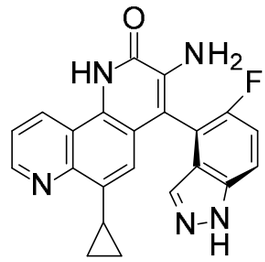
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[0866]

Compuesto C157

(R)-3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 597]



LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

Tiempo de retención de HPLC quiral: 5,48 min (condición de análisis P)

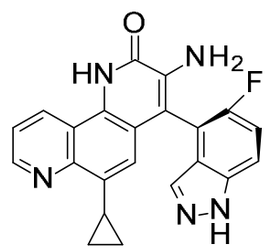
[0867]

Compuesto C158

(S)-3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-

1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 598]



3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C156) se purificó por HPLC preparativa quiral (CHIRALCEL OZ-3, 4,6 x 250 mm, 5 um, hexano/EtOH) para obtener cada uno del compuesto C157 (7,3 mg) y el compuesto C158 (7,1 mg) en forma de un sólido.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

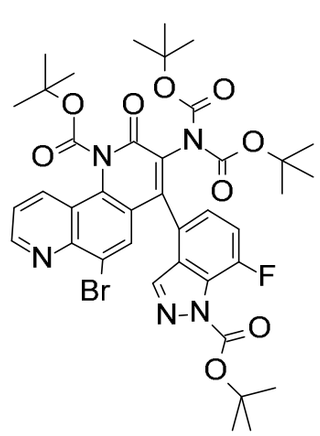
Tiempo de retención de HPLC quiral: 8,94 min (condición de análisis P)

[0868]

Compuesto c-202

Ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato

[Fórmula 599]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-

bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-171.

LCMS: m/z 824 $[M+H]^+$

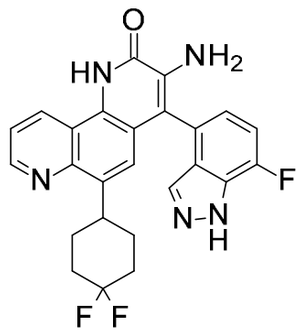
Tiempo de retención de HPLC: 1,70 min (condición de análisis F)

[0869]

Compuesto C163

3-amino-6-(4,4-difluorociclohexil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 600]




(1) A una suspensión de tetrafluoroborato de 5,7-di-ter-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io (número CAS: 1207294-92-5, 30,7 mg, 0,078 mmol) y 4,4-difluorociclohexan-1-ol (11,56 mg, 0,085 mmol) en TBME (920 µl) en un recipiente de reacción, piridina (6,26 µl, 0,078 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos.

(2) A ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202, 40 mg, 0,049 mmol), $NiBr_2$.dtbbpi (número CAS: 1894189-67-3, 1,77 mg, 3,64 µmol), hexafluorofosfato de (4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridin)bis[(2-piridinil)fenil]iridio(III) (número CAS: 676525-77-2, 0,78 mg, 0,728 µmol), quinuclidina (9,44

mg, 0,085 mmol) y ftalimida (1,61 mg, 10,91 µmol) en otro recipiente de reacción, DMA (920 µl) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno.

(3) La suspensión de TBME obtenida en (1) se filtró y luego se añadió a la solución de DMA obtenida en (2). La mezcla de reacción se agitó a 1500 rpm y se irradió con luz LED a una longitud de onda de 450 nm durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se enfriaba al aire el recipiente de reacción mediante un ventilador para causar la catálisis fotorredox. A la solución de reacción, se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida.

(4) Al residuo obtenido, DCM (1 ml) y TFA (0,1 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de TFA/solución 0,1 % de TFA acetonitrilo). La solución mixta obtenida del compuesto del título en agua/acetonitrilo se concentró, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (11,3 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

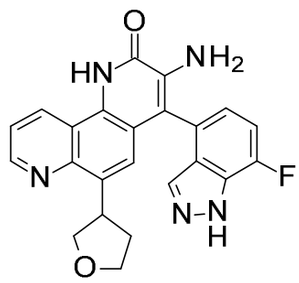
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis F)

[0870]

Compuesto C159

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(oxolan-3-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 601]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3-hidroxitetrahidrofurano en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

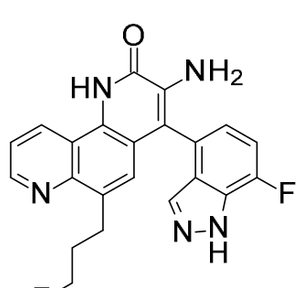
Tiempo de retención de HPLC: 0,82 min (condición de análisis I)

[0871]

Compuesto C160

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3-fluoropropil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 602]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-

[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3-fluoropropan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

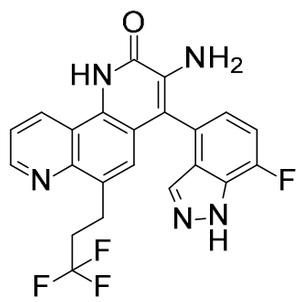
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis F)

[0872]

Compuesto C161

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 603]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3,3,3-trifluoro-1-propanol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis

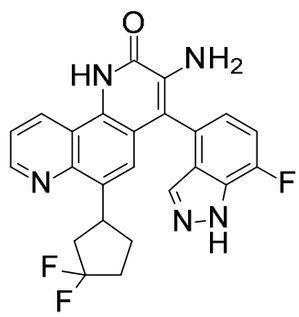
F)

[0873]

Compuesto C162

3-amino-6-(3,3-difluorociclopentil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 604]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3,3-difluorociclopentan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

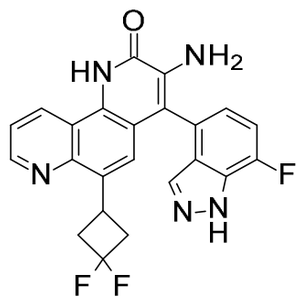
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis F)

[0874]

Compuesto C164

3-amino-6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 605]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3,3-difluorociclobutan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

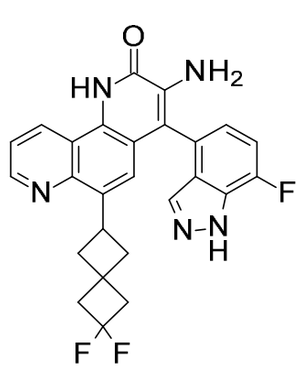
Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis F)

[0875]

Compuesto C166

3-amino-6-(2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 606]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-

fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 6,6-difluoroespiro[3.3]heptan-2-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

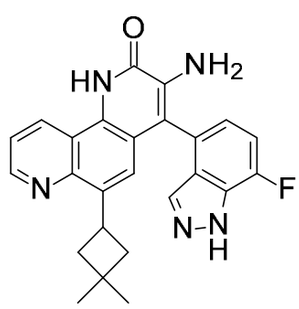
Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis F)

[0876]

Compuesto C167

3-amino-6-(3,3-dimetilciclobutil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 607]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3,3-dimetilciclobutan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

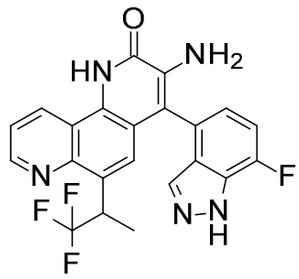
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis F)

[0877]

Compuesto C168

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 608]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 1,1,1-trifluoropropan-2-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

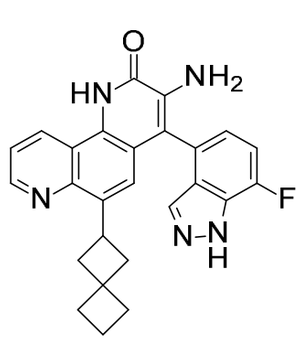
Tiempo de retención de HPLC: 1,01 min (condición de análisis F)

[0878]

Compuesto C169

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-espiro[3.3]heptan-2-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 609]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó espiro[3.3]heptan-2-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

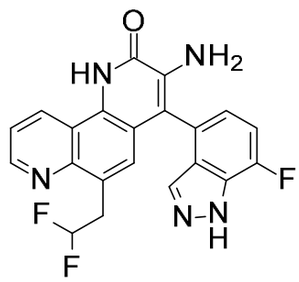
Tiempo de retención de HPLC: 1,05 min (condición de análisis F)

[0879]

Compuesto C170

3-amino-6-(2,2-difluoroetil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 610]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 2,2-difluoroetan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis

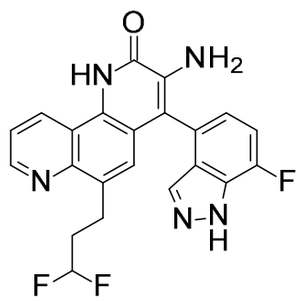
F)

[0880]

Compuesto C171

3-amino-6-(3,3-difluoropropil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 611]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3,3-difluoropropan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

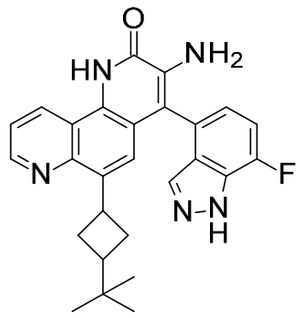
Tiempo de retención de HPLC: 0,89 min (condición de análisis F)

[0881]

Compuesto C173

3-amino-6-(3-ter-butilciclobutil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 612]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3-(ter-butil)ciclobutan-1-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

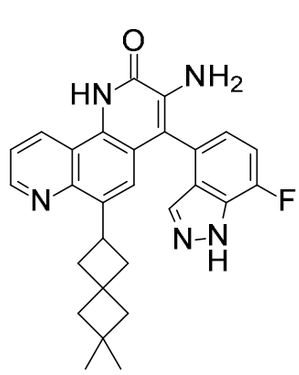
Tiempo de retención de HPLC: 1,11 min (condición de análisis F)

[0882]

Compuesto C174

3-amino-6-(2,2-dimetilespiro[3.3]heptan-6-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 613]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato

(compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 6,6-dimetilespiro[3.3]heptan-2-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

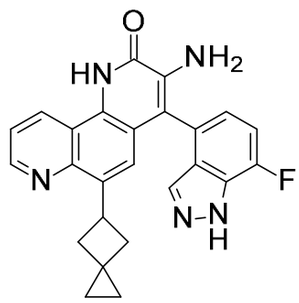
Tiempo de retención de HPLC: 1,19 min (condición de análisis F)

[0883]

Compuesto C175

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-espiro[2.3]hexan-5-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 614]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó espiro[2.3]hexan-5-ol en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,96 min (condición de análisis F)

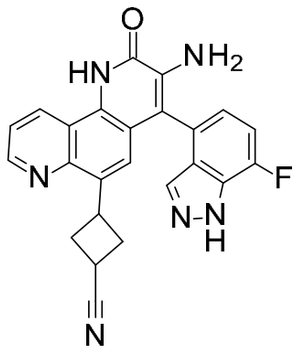
[0884]

Compuesto C176

3-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-

fenantrolin-6-il]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 615]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 3-hidroxiciclobutancarbonitrilo en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

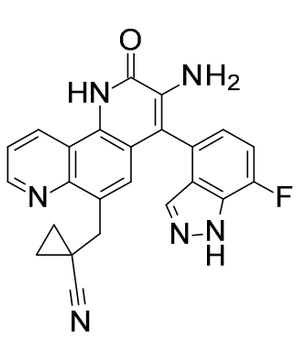
Tiempo de retención de HPLC: 1,57 min (condición de análisis F)

[0885]

Compuesto C177

1-[[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]metil]ciclopropan-1-carbonitrilo

[Fórmula 616]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-

[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C163, excepto que se usó 1-(hidroximetil)ciclopropan-1-carbonitrilo en lugar de 4,4-difluorociclohexan-1-ol usado en el ejemplo de producción del compuesto C163.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

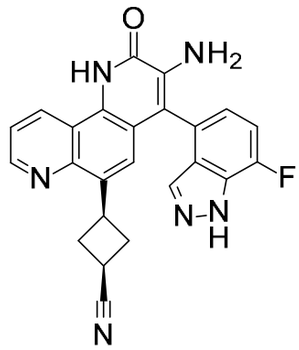
Tiempo de retención de HPLC: 1,61 min (condición de análisis F)

[0886]

Compuesto C178

(1s,3s)-3-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 617]




LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

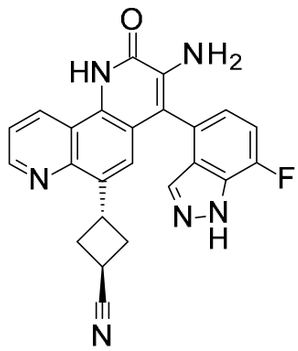
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0887]

Compuesto C179

(1r,3r)-3-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 618]



3-[3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]ciclobutan-1-carbonitrilo (compuesto C176) se purificó por HPLC preparativa (Xselect CSH C18 19 mm x 100 mm, 5 µm, solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto C178 (1,96 mg) y el compuesto C179 (2,12 mg) en forma de sólidos amarillos.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

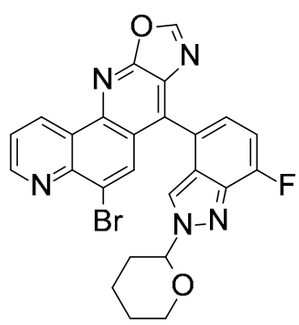
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[0888]

Compuesto c-223

5-bromo-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-[1,3]oxazolo[5,4-b][1,7]fenantrolina

[Fórmula 619]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-13) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-164, excepto que se usó ortoformiato de

trietilo en lugar de ortoacetato de trimetilo usado en el ejemplo de producción del compuesto c-164.

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

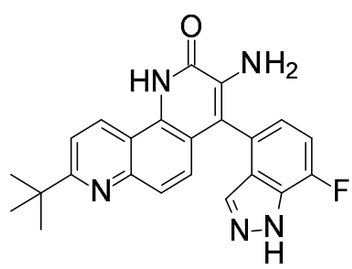
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis A)

[0889]

Compuesto C180

3-amino-8-ter-butil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 620]




(1) 5-bromo-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-[1,3]oxazolo[5,4-b][1,7]fenantrolina (compuesto c-223, 20 mg, 0,039 mmol), carbonato de sodio (16,4 mg, 0,154 mmol) y hexafluorofosfato de [4,4'-bis(1,1-dimetil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]iridio(III) (número CAS: 870987-63-6) (0,43 mg, 0,39 µmol) en un recipiente de reacción se suspendieron en 1,4-dioxano (0,39 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y 2-yodo-2-metilpropano (13,8 µl, 0,116 mmol) y 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilano (34,9 µl, 0,116 mmol) se añadieron. A la mezcla de reacción, una solución de $NiBr_2$.dtbbpi (número CAS: 1894189-67-3, 0,94 mg, 1,93 µmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) se añadió bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 1500 rpm y se irradió con luz LED a una longitud de onda de 450 nm durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se enfriaba al aire mediante un

ventilador para causar la catálisis fotorredox.

(2) A la mezcla de reacción obtenida en (1), ácido clorhídrico 12 M (200 µl) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, una solución acuosa de hidróxido de sodio (300 µl) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (1,5 mg, rendimiento del 9,7 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

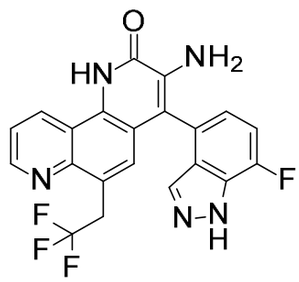
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis F)

[0890]

Compuesto C165

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 621]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-202) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C180, excepto que se usó 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano en lugar de 2-yodo-

2-metilpropano usado en el ejemplo de producción del compuesto C180.

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

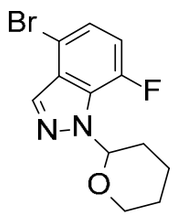
Tiempo de retención de HPLC: 0,94 min (condición de análisis F)

[0891]

Compuesto c-253

4-bromo-7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 622]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-7-fluoro-1H-indazol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-99.

LCMS: m/z 299 $[M+H]^+$

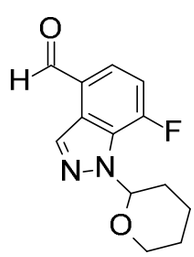
Tiempo de retención de HPLC: 0,93 min (condición de análisis A)

[0892]

Compuesto c-254

7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbaldehído

[Fórmula 623]




Una solución de 4-bromo-7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol (compuesto c-253, 16,4 g, 54,8 mmol) en THF (164 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta -78 °C, una solución 2,3 M de butillitio ciclohexano (31,0 ml, 71,3 mmol) se añadió por goteo

y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción, DMF (12,74 ml, 164 mmol) se añadió y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (8,5 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 249 $[M+H]^+$

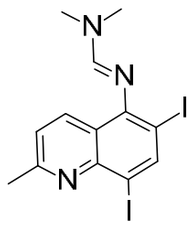
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis A)

[0893]

Compuesto c-226

(E)-N'-(6,8-diyodo-2-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 624]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-metilquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción de los compuestos b-24 y b-25, excepto que se usó una solución mixta de acetonitrilo/DMSO (2/1) en lugar de DMSO usado en el ejemplo de producción del compuesto b-24.

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

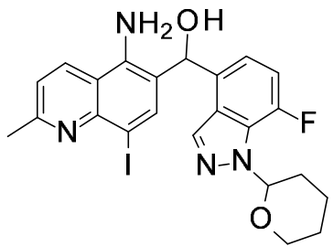
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0894]

Compuesto c-227

(5-amino-8-yodo-2-metilquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol

[Fórmula 625]



Una solución de (E)-N'-(6,8-diyodo-2-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-226, 206 mg, 0,443 mmol) en THF (1,7 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta -40 °C, una solución 1,3 M de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (0,372 ml, 0,483 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción, una solución de 7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbaldehído (c-254, 100 mg, 0,403 mmol) en THF (1 ml) se añadió y luego la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (1 ml), una solución acuosa al 30 % de ácido fórmico se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción, se añadió etilendiamina (0,269 ml, 4,03 mmol) y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (121 mg, rendimiento del 51 %).

LCMS: m/z 533 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 2,14 min (condición de análisis

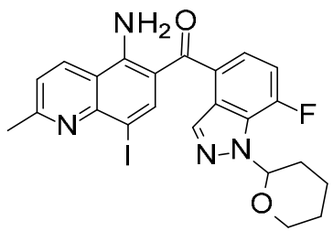
G)

[0895]

Compuesto c-228

(5-amino-8-yodo-2-metilquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 626]



A una solución de (5-amino-8-yodo-2-metilquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol (compuesto c-227, 110 mg, 0,207 mmol) en DCM (2,07 ml), óxido de manganeso (71,9 mg, 0,827 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 32 horas. La mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se concentró, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (91 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

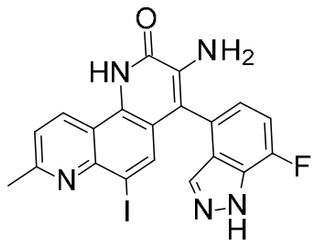
Tiempo de retención de HPLC: 2,49 min (condición de análisis G)

[0896]

Compuesto C181

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-8-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 627]



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto (5-amino-8-yodo-2-metilquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-228) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

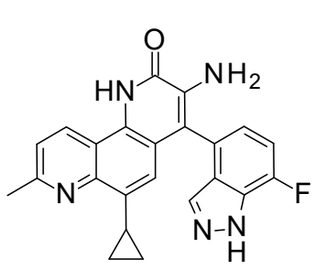
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0897]

Compuesto C182

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-8-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 628]



LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

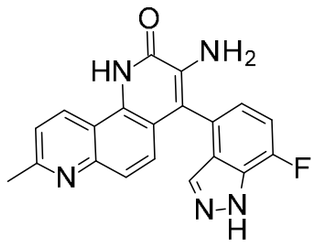
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0898]

Compuesto C183

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-8-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 629]



El compuesto C182 y el compuesto C183 se sintetizaron a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-yodo-8-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C181) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de CPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

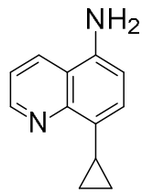
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0899]

Compuesto c-232

8-ciclopropilquinolin-5-amina

[Fórmula 630]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromoquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó XPhos Pd G3 en lugar de CPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 185 $[M+H]^+$

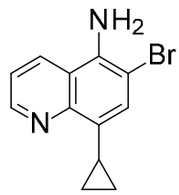
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis H)

[0900]

Compuesto c-233

6-bromo-8-ciclopropilquinolin-5-amina

[Fórmula 631]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-ciclopropilquinolin-5-amina (compuesto c-232) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó NMP en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 263 $[M+H]^+$

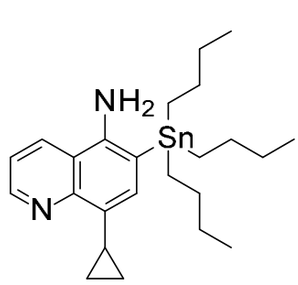
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis H)

[0901]

Compuesto c-234

8-ciclopropil-6-tributilestannilquinolin-5-amina

[Fórmula 632]




6-bromo-8-ciclopropilquinolin-5-amina (compuesto c-233, 200 mg, 0,76 mmol), hexabutildiestannano (750 µl, 1,52 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (88 mg, 0,076 mmol) en un recipiente de reacción se disolvieron en tolueno (3,8 ml) y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. La mezcla se agitó a 150 °C durante 2 horas usando un reactor de microondas. La solución de

reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (79 mg, rendimiento del 22 %).

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

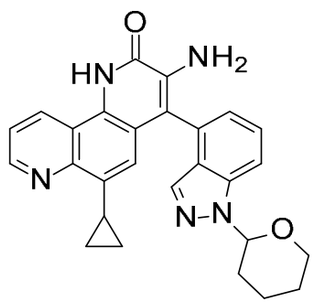
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis A)

[0902]

Compuesto c-235

3-amino-6-ciclopropil-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 633]



8-ciclopropil-6-tributilestannilquinolin-5-amina (compuesto c-234, 79 mg, 0,168 mmol), metil (E)-3-(4-metilfenil)sulfoniloxi-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]prop-2-enoato (compuesto b-93, 48 mg, 0,084 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19,4 mg, 0,017 mmol) en un recipiente de reacción se disolvieron en tolueno y el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de nitrógeno. La mezcla se agitó a 150 °C durante 30 min usando un reactor de microondas. La solución de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis

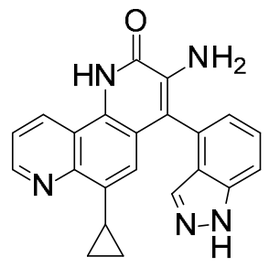
A)

[0903]

Compuesto C185

3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 634]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-ciclopropil-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-235) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

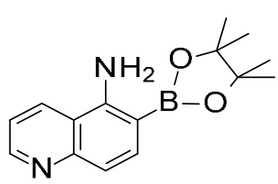
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0904]

Compuesto c-243

6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-5-amina

[Fórmula 635]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromoquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-101, excepto que DPPF Pd G4 y acetato de potasio se usaron en lugar de dicloruro de [1,4-

bis(difenilfosfino)butan]paladio (II), carbonato de potasio y ácido acético usados en el ejemplo de producción del compuesto b-101.

LCMS: m/z 271,5 $[M+H]^+$

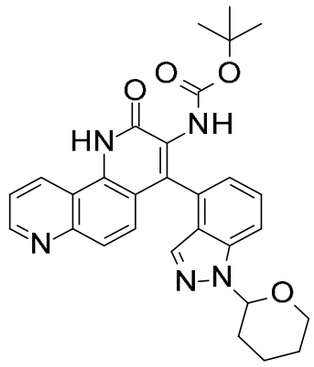
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0905]

Compuesto c-244

Ter-butil N-[4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-3-il]carbamato

[Fórmula 636]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-5-amina (compuesto c-243) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-102, excepto que 1,4-bis(difenilfosfino)butano y acetato de paladio (II) se usaron en lugar de dicloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butan]paladio (II) usado en el ejemplo de producción del compuesto b-102.

LCMS: m/z 512,7 $[M+H]^+$

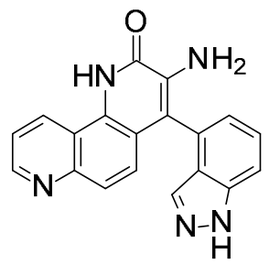
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0906]

Compuesto C186

3-amino-4-(1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 637]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-3-il]carbamato (compuesto c-244) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 328 $[M+H]^+$

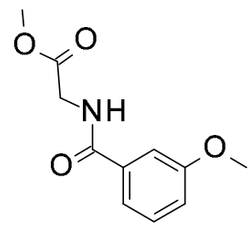
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0907]

Compuesto c-237

Metil 2-[(3-metoxibenzoil)amino]acetato

[Fórmula 638]



Una solución de clorhidrato de éster de glicinmetilo (1,00 g, 7,96 mmol) en THF (5 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, trietilamina (2,44 ml, 17,5 mmol) y cloruro de 3-metoxibenzoílo (1,09 ml, 7,96 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se combinó con la de otro lote, luego agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,68 g).

LCMS: m/z 224 $[M+H]^+$

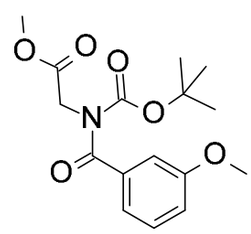
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0908]

Compuesto c-238

Metil 2-[(3-metoxibenzoil)-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]acetato

[Fórmula 639]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil 2-[(3-metoxibenzoil)amino]acetato (compuesto c-237) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-91.

LCMS: m/z 324 $[M+H]^+$

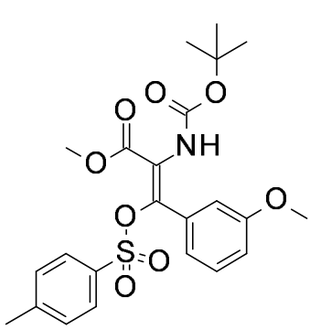
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis A)

[0909]

Compuesto c-240

Metil (E)-3-(3-metoxifenil)-3-(4-metilfenil)sulfoniloxi-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato

[Fórmula 640]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil 2-[(3-

metoxibenzoil)-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]acetato (compuesto c-238) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción de los compuestos b-92 y b-93.

LCMS: m/z 478,5 $[M+H]^+$

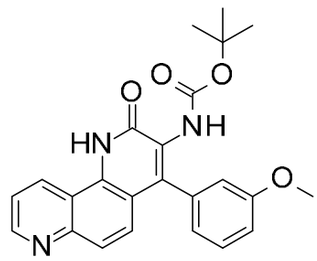
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis A)

[0910]

Compuesto c-241

Ter-butil N-[4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-3-il]carbamato

[Fórmula 641]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (E)-3-(3-metoxifenil)-3-(4-metilfenil)sulfoniloxi-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]prop-2-enoato (compuesto c-240) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-5-amina (compuesto c-243) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-102, excepto que DPPF Pd G4 y tolueno se usaron en lugar de dicloruro de 1,4-bis(difenilfosfino)butan]paladio (II) y 4-metiltetrahidropirano usados en el ejemplo de producción del compuesto b-102.

LCMS: m/z 418,6 $[M+H]^+$

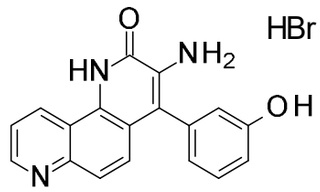
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[0911]

Compuesto C184

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona;bromhidrato

[Fórmula 642]




A ter-butil N-[4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-3-il]carbamato (compuesto c-241, 21 mg, 0,050 mmol), ácido bromhídrico al 47 % (210 µl) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con THF para obtener el compuesto del título (14,2 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido anaranjado.

LCMS: m/z 304,5 $[M+H]^+$

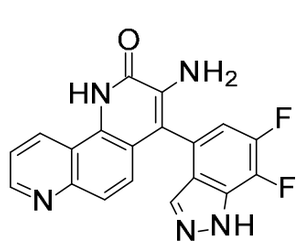
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0912]

Compuesto C197

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 643]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C66) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B11, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de Xantphos Pd G4 usado en el ejemplo de producción del

compuesto B11.

LCMS: m/z 364 $[M+H]^+$

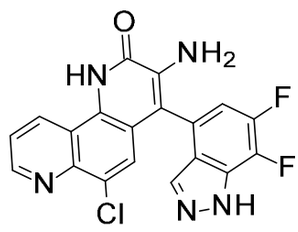
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[0913]

Compuesto C198

3-amino-6-cloro-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 644]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C66) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-14.

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

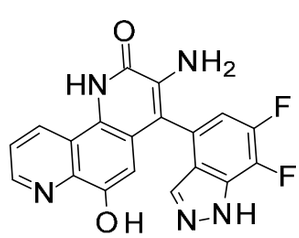
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[0914]

Compuesto C199

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-hidroxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 645]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-

[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (c-110) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 380 $[M+H]^+$

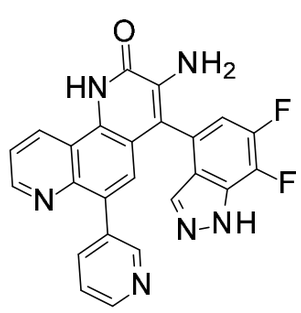
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[0915]

Compuesto C215

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-piridin-3-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 646]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos B29 y C4, excepto que se usó ácido 3-piridinborónico en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usado en el ejemplo de producción del compuesto B29. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

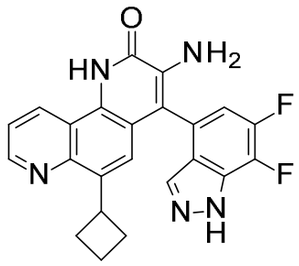
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0916]

Compuesto C201

3-amino-6-ciclobutil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 647]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos B22 y C4, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

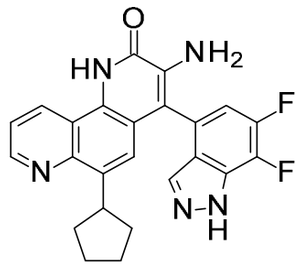
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0917]

Compuesto C202

3-amino-6-ciclopentil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 648]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos B22 y C4, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de ciclopentilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

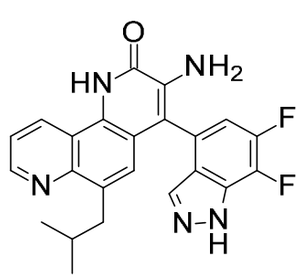
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0918]

Compuesto C203

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-metilpropil)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 649]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que

los ejemplos de producción de los compuestos B22 y C4, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 0,5 M de bromuro de isobutilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

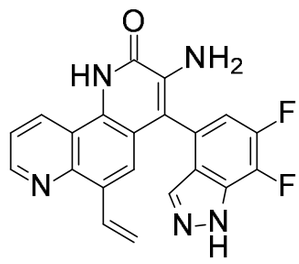
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[0919]

Compuesto C204

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etenil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 650]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos B29 y C4, excepto que se usó viniltrifluoroborato de potasio en lugar de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico usado en el ejemplo de producción del compuesto B29. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

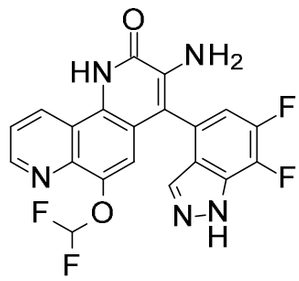
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0920]

Compuesto C205

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-(difluorometoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 651]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-33 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

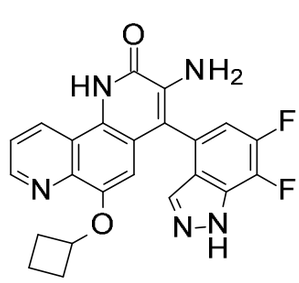
Tiempo de retención de HPLC: 0,58 min (condición de análisis A)

[0921]

Compuesto C206

3-amino-6-ciclobutiloxi-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 652]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-

[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que se usó bromociclobutano en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28 y la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 70 °C. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

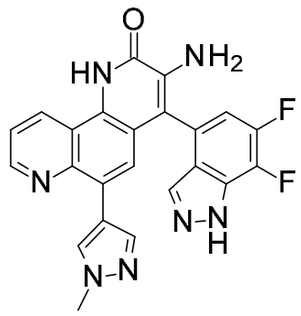
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0922]

Compuesto C207

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 653]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C66) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B29.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

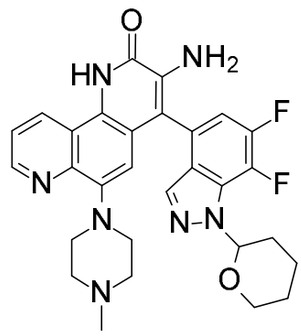
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0923]

Compuesto c-264

3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 654]



3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107, 100 mg, 0,19 mmol) y ter-butóxido de sodio (220 mg, 2,29 mmol) en un recipiente de reacción se suspendieron en 1,4-dioxano (2 ml). A la mezcla de reacción, 1-metilpiperazina (62,8 µl, 0,571 mmol) y XPhos Pd G4 (49,7 mg, 0,0579 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se desgasificó a presión reducida, se sometió a reemplazo de nitrógeno y luego se agitó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se mezcló con la mezcla de reacción de otro lote obtenido por la misma operación y luego la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (22 mg).

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

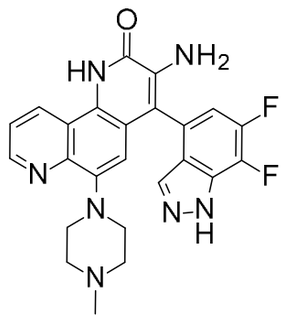
Tiempo de retención de HPLC: 2,50 min (condición de análisis J)

[0924]

Compuesto C209

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 655]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-264) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 462 $[M+H]^+$

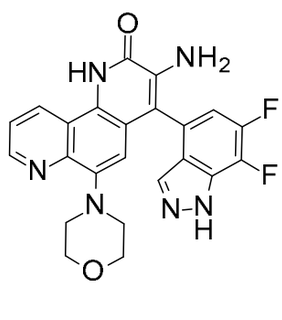
Tiempo de retención de HPLC: 0,32 min (condición de análisis A)

[0925]

Compuesto C208

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-morfolin-4-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 656]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-107) y una correspondiente amina en

las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-264 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

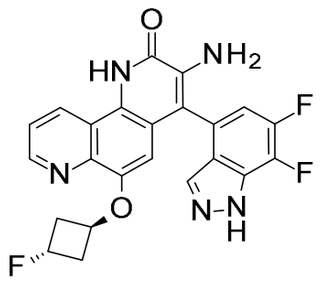
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0926]

Compuesto C210

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 657]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que se usó (1s,3s)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-102) en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

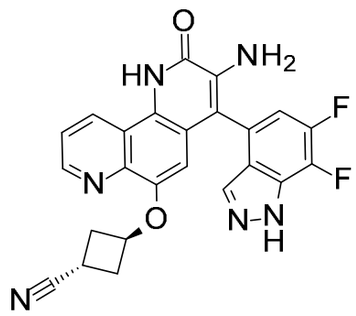
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0927]

Compuesto C211

(1r,3r)-3-[[3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 658]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que se usó (1s,3s)-3-cianociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-103) en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

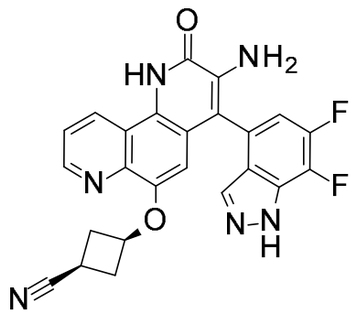
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0928]

Compuesto C212

(1s,3s)-3-[[3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1H-1,7-fenantrolin-6-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 659]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) y (1r,3r)-3-hidroxiciclobutilcarbonitrilo en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos a-102, c-28 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

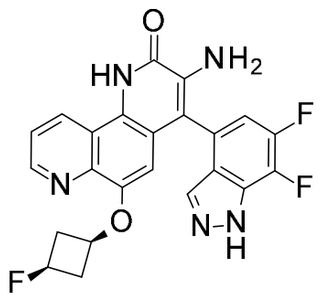
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0929]

Compuesto C213

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)oxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 660]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que se usó (1r,3r)-3-fluorociclobutil

trifluorometansulfonato (compuesto a-80) en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

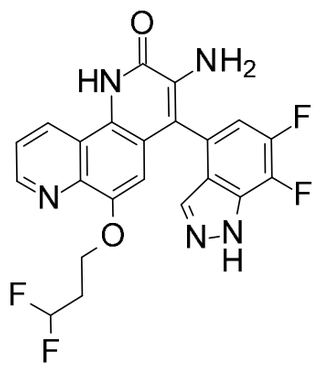
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[0930]

Compuesto C214

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-(3,3-difluoropropoxi)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 661]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto c-110) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó 3,3-difluoropropanol en lugar de MeOH usado en el ejemplo de producción del compuesto c-16. Además, se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

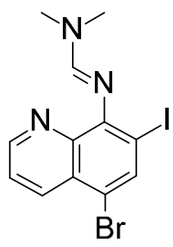
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[0931]

Compuesto d-2

(E)-N'-(5-bromo-7-yodoquinolin-8-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 662]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromoquinolin-8-amina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-1 y b-25.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

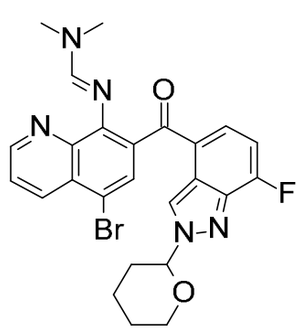
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis Q)

[0932]

Compuesto d-3

(E)-N'-[5-bromo-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-8-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 663]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(5-bromo-7-yodoquinolin-8-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto d-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

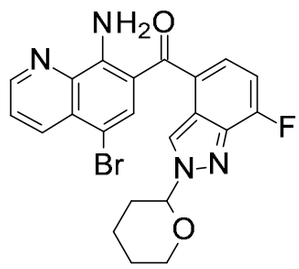
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis Q)

[0933]

Compuesto d-4

(8-amino-5-bromoquinolin-7-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 664]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[5-bromo-7-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-8-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto d-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

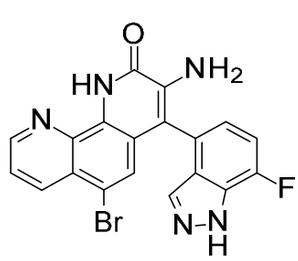
Tiempo de retención de HPLC: 1,04 min (condición de análisis Q)

[0934]

Compuesto D1

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 665]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (8-amino-5-bromoquinolin-7-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

(compuesto d-4) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DIPEA en lugar de piridina usada en el ejemplo de producción del compuesto b-28. Además, se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

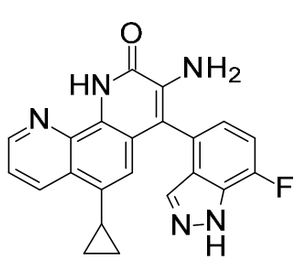
Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min (condición de análisis A)

[0935]

Compuesto D2

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 666]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó Xphos Pd G4 en lugar de CPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

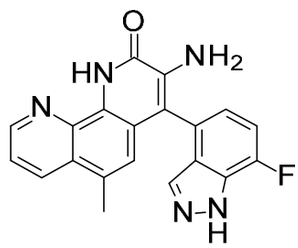
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[0936]

Compuesto D3

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 667]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que XPhos Pd G4 y una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF se usaron en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

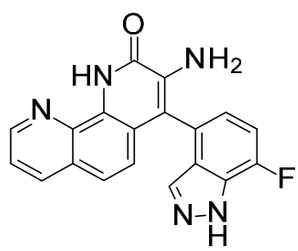
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[0937]

Compuesto D4

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 668]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B11, excepto que se usó XPhos Pd G4 en lugar de Xantphos Pd G4 usado en el ejemplo de producción del compuesto B11.

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

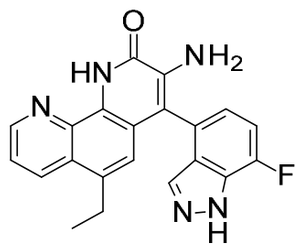
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[0938]

Compuesto D5

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 669]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que CPhos Pd G2 y una solución 1 M de dietilzinc en hexano se usaron en lugar de XPhos Pd G4 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

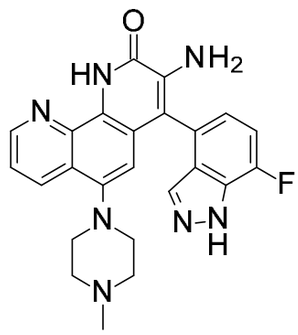
Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[0939]

Compuesto D6

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 670]



A una mezcla de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (32,4 mg, 0,035 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (38,0 mg, 0,070 mmol) en un recipiente de reacción, 1,4-dioxano (1,18 ml) se añadió, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de gas argón y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 minutos. A la mezcla de reacción, 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1, 50 mg, 0,118 mmol), 1-metilpiperazina (0,0389 ml, 0,351 mmol) y ter-butóxido de sodio (136 mg, 1,42 mmol) se añadieron, el recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida y se sometió a reemplazo de gas argón y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se combinó con el de otro lote y acetato de etilo y agua se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró usando Celite y el filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,164 g) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 444,5 $[M+H]^+$

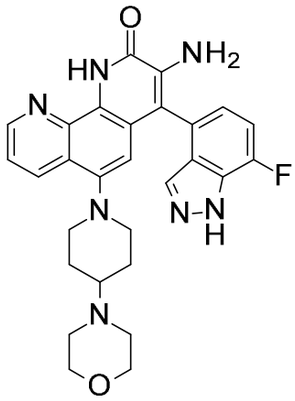
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0940]

Compuesto D7

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(4-morfolin-4-ilpiperidin-1-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 671]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6.

LCMS: m/z 514,6 $[M+H]^+$

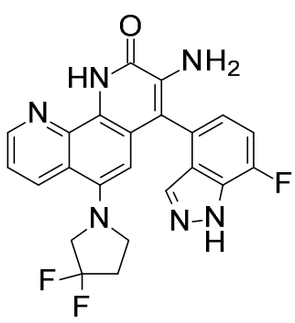
Tiempo de retención de HPLC: 0,40 min (condición de análisis A)

[0941]

Compuesto D8

3-amino-6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 672]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

(compuesto D1) y clorhidrato de una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 100 °C.

LCMS: m/z 451,5 $[M+H]^+$

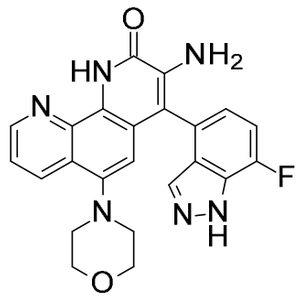
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0942]

Compuesto D9

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-morfolin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 673]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6.

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

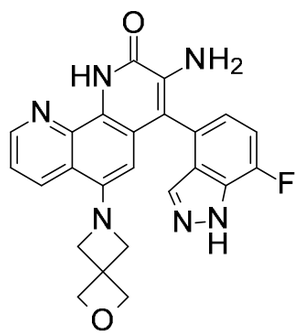
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[0943]

Compuesto D10

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 674]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 110 °C.

LCMS: m/z 443,5 $[M+H]^+$

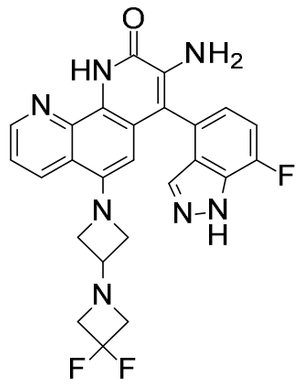
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0944]

Compuesto D11

3-amino-6-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)azetidin-1-il]-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 675]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y clorhidrato de una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 100 °C.

LCMS: m/z 492,5 $[M+H]^+$

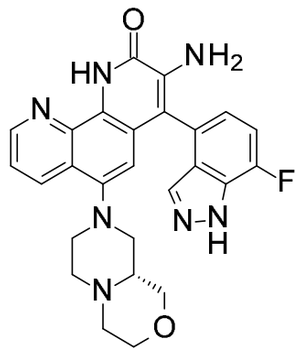
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[0945]

Compuesto D12

6-[(9aR)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 676]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 110 °C.

LCMS: m/z 486,5 $[M+H]^+$

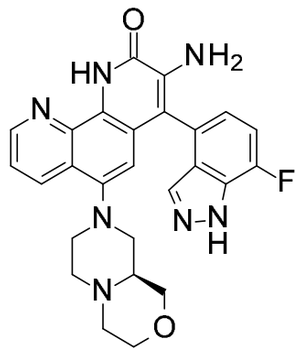
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0946]

Compuesto D13

6-[(9aS)-3,4,6,7,9,9a-hexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 677]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 150 °C, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el ejemplo de producción del compuesto D6.

LCMS: m/z 486,5 $[M+H]^+$

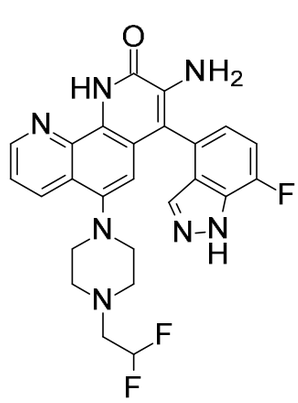
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0947]

Compuesto D14

3-amino-6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 678]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-

bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 105 °C.

LCMS: m/z 494,5 $[M+H]^+$

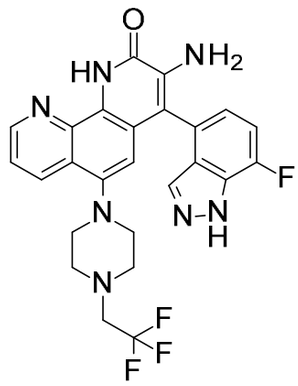
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0948]

Compuesto D15

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 679]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que se usó Xantphos Pd G4 en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo usados en el

ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 105 °C.

LCMS: m/z 512,5 $[M+H]^+$

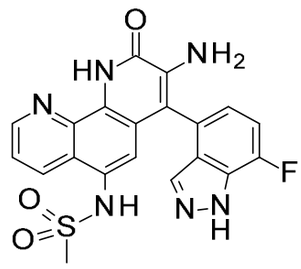
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[0949]

Compuesto D16

N-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]metansulfonamida

[Fórmula 680]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C127. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 150 °C.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

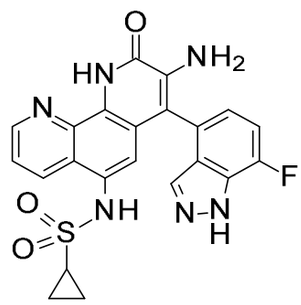
Tiempo de retención de HPLC: 0,49 min (condición de análisis A)

[0950]

Compuesto D17

N-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]ciclopropansulfonamida

[Fórmula 681]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C127, excepto que se usó ciclopropansulfonamida en lugar de metansulfonamida usada en el ejemplo de producción del compuesto C127. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 150 °C.

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

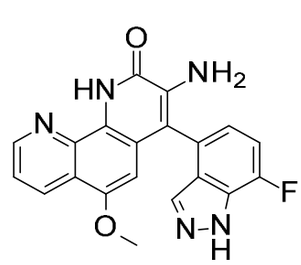
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[0951]

Compuesto D18

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 682]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-108, excepto que se usó tBuXPhos Pd G3 en lugar de tBuBrettPhos Pd G3 usado en el ejemplo de producción

del compuesto c-108.

LCMS: m/z 376 $[M+H]^+$

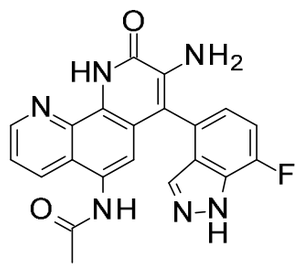
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0952]

Compuesto D19

N-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]acetamida

[Fórmula 683]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que tBuXPhos Pd G3 y acetamida se usaron en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y 1-metilpiperazina usados en el ejemplo de producción del compuesto D6.

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

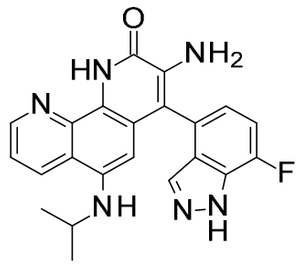
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[0953]

Compuesto D20

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(propan-2-ilamino)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 684]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) y una correspondiente amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto D6, excepto que tBuXPhos Pd G3 e isopropilamina se usaron en lugar de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y 1-metilpiperazina usados en el ejemplo de producción del compuesto D6. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 150 °C.

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

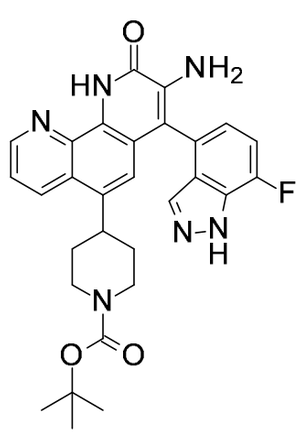
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0954]

Compuesto d-6

Ter-butil 4-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]piperidin-1-carboxilato

[Fórmula 685]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución de yoduro de [1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]zinc en DMA en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

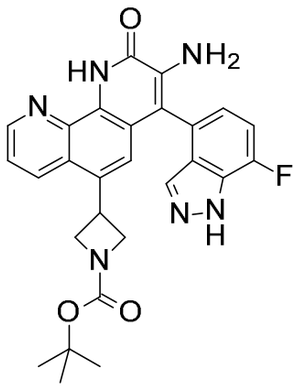
Tiempo de retención de HPLC: 4,28 min (condición de análisis J)

[0955]

Compuesto d-7

Ácido ter-butil 3-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]azetidin-1-carboxílico

[Fórmula 686]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que CPhos Pd G2 y una solución de yoduro de 1-ter-butoxicarbonilazetidin-3-ilzinc en DMA se usaron respectivamente en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

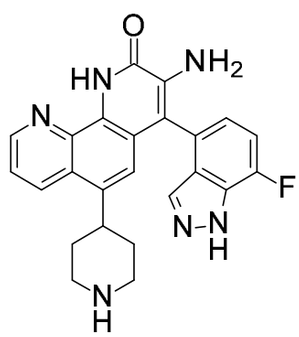
Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min (condición de análisis J)

[0956]

Compuesto D21

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 687]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil 4-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]piperidin-1-carboxilato (compuesto d-6) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C133.

LCMS: m/z 429,5 $[M+H]^+$

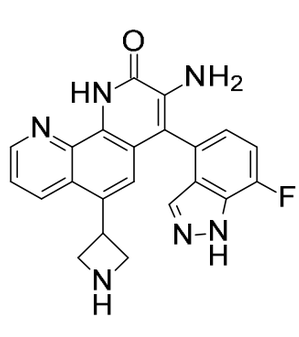
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0957]

Compuesto D28

3-amino-6-(azetidin-3-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 688]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido ter-

butil 3-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-1,10-fenantrolin-5-il]azetidin-1-carboxílico (compuesto d-7) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C133.

LCMS: m/z 401,5 $[M+H]^+$

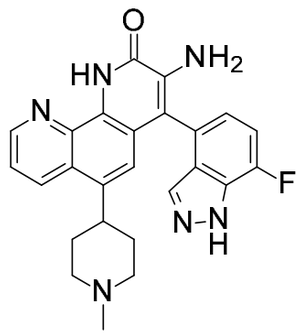
Tiempo de retención de HPLC: 0,35 min (condición de análisis A)

[0958]

Compuesto D22

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 689]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó formalina en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 443,5 $[M+H]^+$

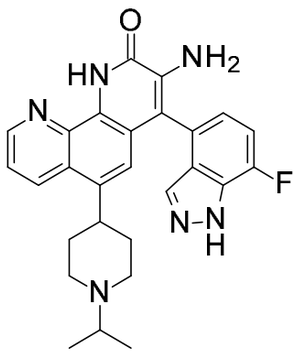
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0959]

Compuesto D23

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-propan-2-ilpiperidin-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 690]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó acetona en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 471,5 $[M+H]^+$

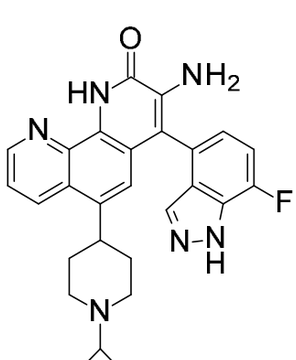
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis A)

[0960]

Compuesto D24

3-amino-6-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 691]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D21) en las mismas condiciones que el ejemplo de

producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 483,5 $[M+H]^+$

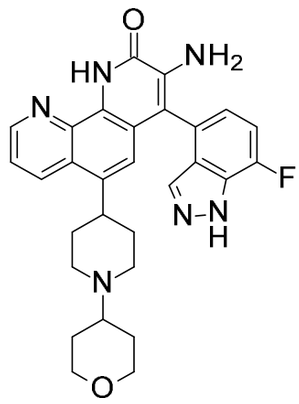
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[0961]

Compuesto D25

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[1-(oxan-4-il)piperidin-4-il]-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 692]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó tetrahidro-4H-piran-4-ona en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 513,5 $[M+H]^+$

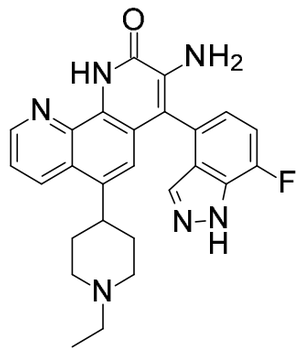
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0962]

Compuesto D26

3-amino-6-(1-etilpiperidin-4-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 693]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó acetaldehído en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 457,5 $[M+H]^+$

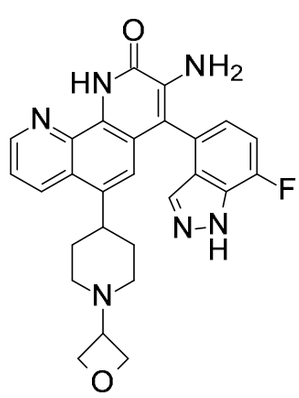
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0963]

Compuesto D27

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 694]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-piperidin-4-il-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D21) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó 3-oxetanona en

lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 485,5 $[M+H]^+$

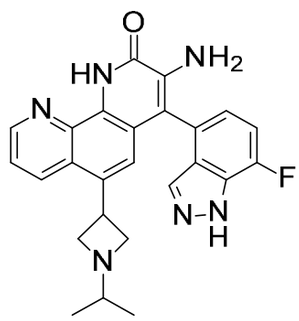
Tiempo de retención de HPLC: 0,37 min (condición de análisis A)

[0964]

Compuesto D29

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-propan-2-ilazetidin-3-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 695]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-(azetidin-3-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D28) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó acetona en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 443,5 $[M+H]^+$

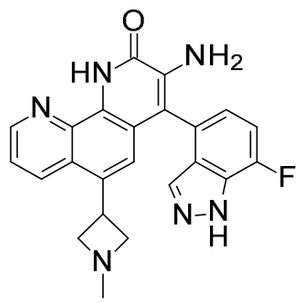
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[0965]

Compuesto D30

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 696]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-(azetidin-3-il)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona (compuesto D28) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C134, excepto que se usó formalina en lugar de ciclobutanona usada en el ejemplo de producción del compuesto C134.

LCMS: m/z 415,5 $[M+H]^+$

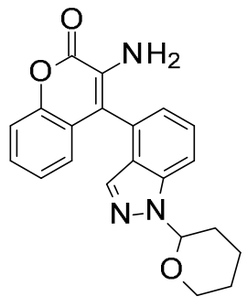
Tiempo de retención de HPLC: 0,35 min (condición de análisis A)

[0966]

Compuesto e-1

3-amino-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]cromen-2-ona

[Fórmula 697]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-bromo-2H-cromen-2-ona en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-4, excepto que DPPF Pd G4, 1-(tetrahidropiran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol y DMA se usaron respectivamente en lugar de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), ácido 3-metoxibencenborónico y THF usados en el ejemplo de producción del

compuesto b-4.

LCMS: m/z 362,5 $[M+H]^+$

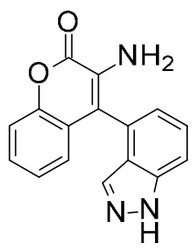
Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis A)

[0967]

Compuesto E1

3-amino-4-(1H-indazol-4-il)cromen-2-ona

[Fórmula 698]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]cromen-2-ona (compuesto e-1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

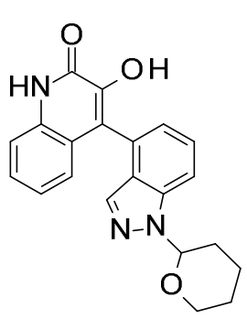
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0968]

Compuesto e-2

3-hidroxi-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 699]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-3-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-4, excepto que XPhos Pd G4, 1-

(tetrahidropiran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol y DMA se usaron respectivamente en lugar de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), ácido 3-metoxibencenborónico y THF usados en el ejemplo de producción del compuesto b-4.

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

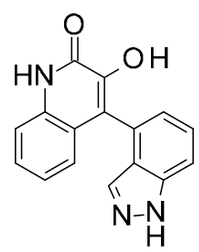
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[0969]

Compuesto E2

3-hidroxi-4-(1H-indazol-4-il)-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 700]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-hidroxi-4-[1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-quinolin-2-ona (compuesto e-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

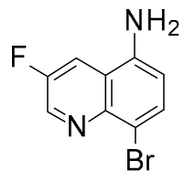
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[0970]

Compuesto f-1

8-bromo-3-fluoroquinolin-5-amina

[Fórmula 701]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-fluoroquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 241 $[M+H]^+$

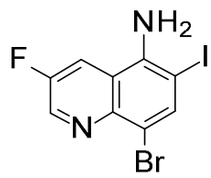
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[0971]

Compuesto f-2

8-bromo-3-fluoro-6-yodoquinolin-5-amina

[Fórmula 702]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-3-fluoroquinolin-5-amina (compuesto f-1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-1, excepto que se usó un solvente mixto de acetonitrilo/DMSO (2/1) en lugar de acetonitrilo usado en el ejemplo de producción del compuesto c-1.

LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

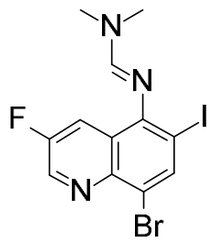
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[0972]

Compuesto f-3

(E)-N'-(8-bromo-3-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 703]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-3-fluoro-6-yodoquinolin-5-amina (compuesto f-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25, excepto que la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 60 °C.

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

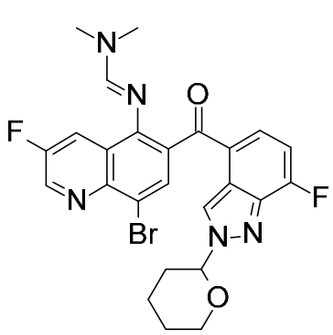
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0973]

Compuesto f-4

(E)-N'-[8-bromo-3-fluoro-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 704]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-3-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto f-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis

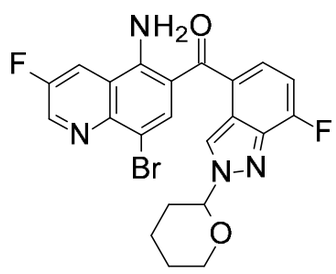
A)

[0974]

Compuesto f-5

(5-amino-8-bromo-3-fluoroquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 705]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-3-fluoro-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto f-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

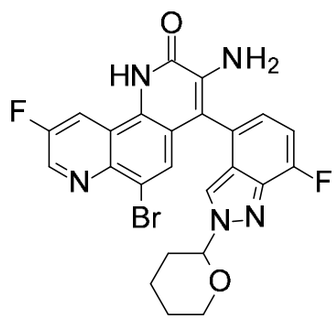
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis A)

[0975]

Compuesto f-8

3-amino-6-bromo-9-fluoro-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 706]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-

bromo-3-fluoroquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto f-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13.

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

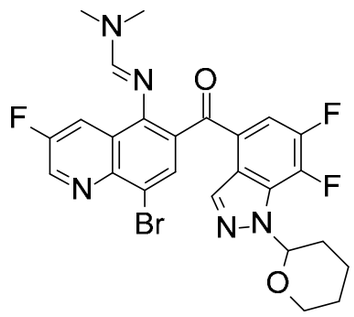
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0976]

Compuesto f-9

(E)-N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-3-fluoroquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 707]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-102) y (E)-N'-(8-bromo-3-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto f-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

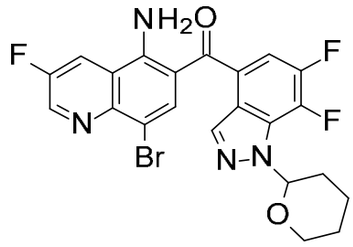
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis A)

[0977]

Compuesto f-10

(5-amino-8-bromo-3-fluoroquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 708]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-3-fluoroquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto f-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

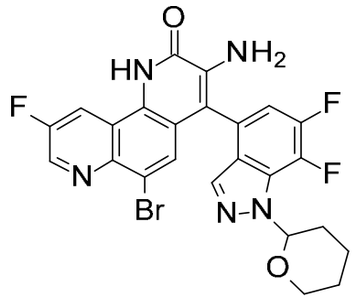
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis A)

[0978]

Compuesto f-13

3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 709]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromo-3-fluoroquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto f-10) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13. La reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 544 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis

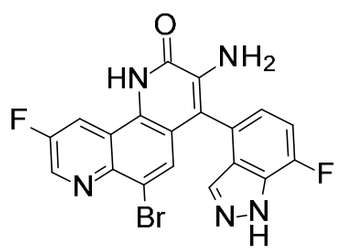
A)

[0979]

Compuesto F1

3-amino-6-bromo-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 710]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-9-fluoro-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto f-8) en las mismas condiciones que el compuesto B49, excepto que se usó trietilsilano en una cantidad de 5 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49. Además, se usó hexafluoropropan-2-ol en lugar de TFE.

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

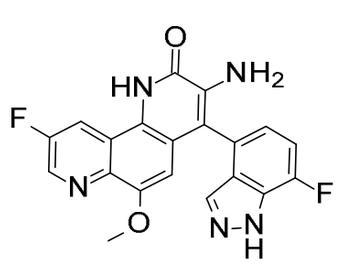
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0980]

Compuesto F2

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 711]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-

bromo-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto F1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-108, excepto que se usó NMP en lugar de 1,4-dioxano usado en el ejemplo de producción del compuesto c-108.

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

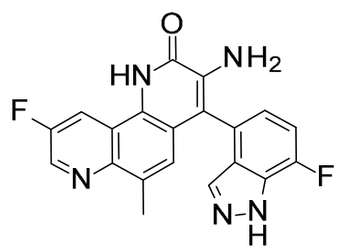
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[0981]

Compuesto F3

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 712]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto F1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 378,5 $[M+H]^+$

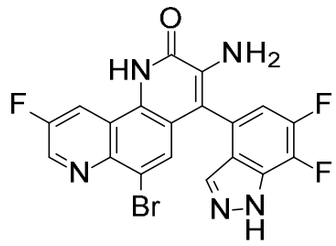
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0982]

Compuesto F4

3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 713]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto f-13) en las mismas condiciones que el compuesto B49, excepto que se usó anisol en una cantidad de 5 equivalentes con base en la materia prima, además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto B49.

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

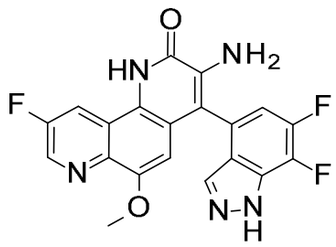
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0983]

Compuesto F5

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 714]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto F4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-108, excepto que se usó NMP en lugar de 1,4-dioxano usado en el ejemplo de producción del compuesto c-108.

LCMS: m/z 412,5 $[M+H]^+$

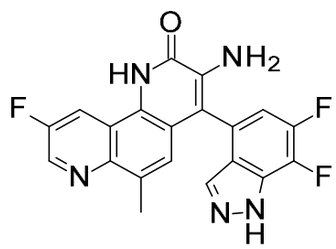
Tiempo de retención de HPLC: 0,54 min (condición de análisis A)

[0984]

Compuesto F6

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 715]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto F4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 396,5 $[M+H]^+$

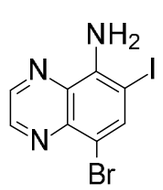
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[0985]

Compuesto g-1

8-bromo-6-yodoquinoxalin-5-amina

[Fórmula 716]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-

bromoquinoxalin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-59.

LCMS: m/z 350 $[M+H]^+$

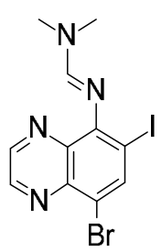
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0986]

Compuesto g-2

(E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinoxalin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 717]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-6-yodoquinoxalin-5-amina (compuesto g-1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

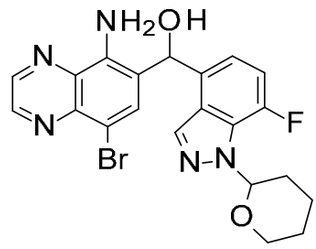
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[0987]

Compuesto g-3

(5-amino-8-bromoquinoxalin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol

[Fórmula 718]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoquinoxalin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (g-2) y 7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbaldehído (compuesto c-254) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-227, excepto que se usaron 20 equivalentes de N,N'-dimetilpropilenurea además del ejemplo de producción del compuesto c-227.

LCMS: m/z 472,5 $[M+H]^+$

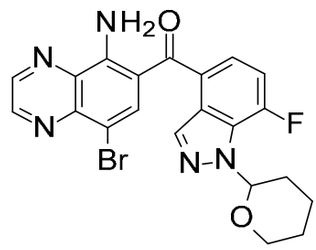
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[0988]

Compuesto g-4

(5-amino-8-bromoquinoxalin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 719]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinoxalin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol (g-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-228.

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

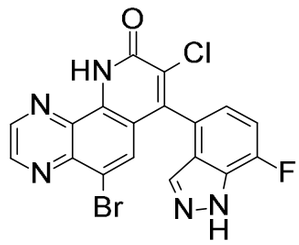
Tiempo de retención de HPLC: 0,95 min (condición de análisis A)

[0989]

Compuesto G2

5-bromo-8-cloro-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 720]




Una solución de (5-amino-8-bromoquinoxalin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto g-4, 56 mg, 0,119 mmol) en DCM (1,12 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, cloruro de cloroacetilo (28,6 µl, 0,357 mmol) y DIPEA (83 µl, 0,476 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, cloruro de cloroacetilo (57,2 µl, 0,714 mmol) y DIPEA (166 µl, 0,953 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción obtenida, piridina (1,12 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, monohidrato de hidrazina (74,7 µl, 2,38 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Al producto crudo obtenido, se añadió una solución al 5 % de cloruro de hidrógeno en MeOH (7,81 ml, 12,9 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (compuesto B21, 15 mg, rendimiento del 29 %) en forma

de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

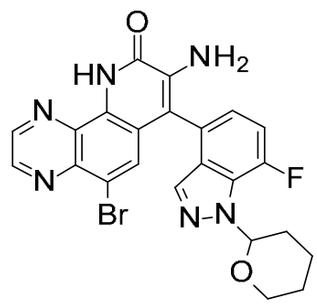
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0990]

Compuesto g-8

8-amino-5-bromo-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 721]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromoquinoxalin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto g-4) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que no se usó N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-13.

LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

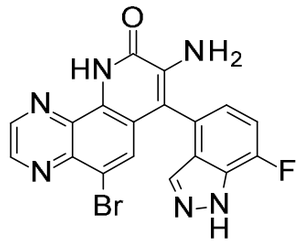
Tiempo de retención de HPLC: 4,32 min (condición de análisis J)

[0991]

Compuesto G1

8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 720]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto g-8) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B48.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

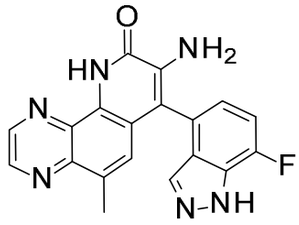
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[0992]

Compuesto G3

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 723]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 361,5 $[M+H]^+$

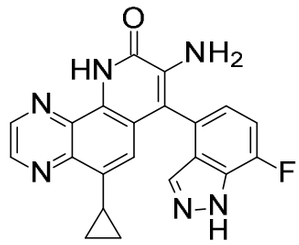
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[0993]

Compuesto G4

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 724]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 385 $[M-H]^-$

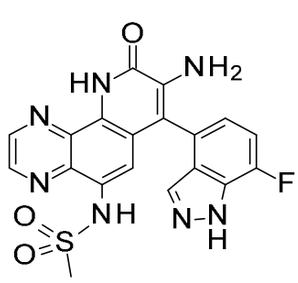
Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[0994]

Compuesto G5

N-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-5-il]metansulfonamida

[Fórmula 725]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C127, excepto que se usó ter-butóxido de

sodio en lugar de fosfato de tripotasio usado en el ejemplo de producción del compuesto C127. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 150 °C.

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

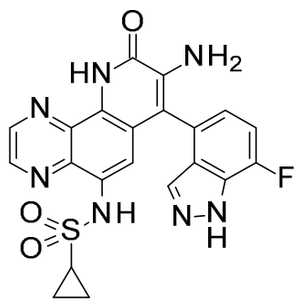
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[0995]

Compuesto G6

N-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-5-il]ciclopropansulfonamida

[Fórmula 726]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C127, excepto que ciclopropilsulfonamida y ter-butóxido de sodio se usaron respectivamente en lugar de metansulfonamida y fosfato de tripotasio usados en el ejemplo de producción del compuesto C127. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 150 °C.

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

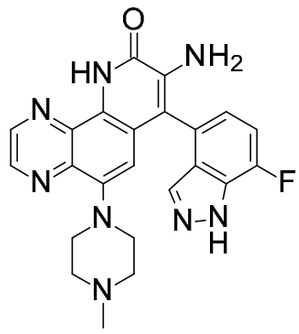
[0996]

Compuesto G7

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-(4-metilpiperazin-1-

il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 727]



Una suspensión de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1, 120 mg, 0,282 mmol), ter-butóxido de sodio (326 mg, 3,39 mmol), tBuXPhos Pd G3 (67,3 mg, 0,0847 mmol) y 1-metilpiperazina (93,2 µl, 0,847 mmol) en 1,4-dioxano (2,82 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida, se sometió a reemplazo de argón y luego se agitó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, TFA y DMSO se añadieron y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa y cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (19,9 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 445,5 $[M+H]^+$

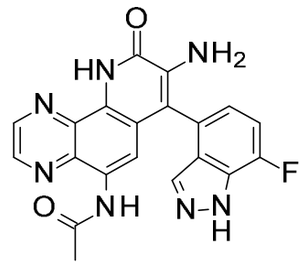
Tiempo de retención de HPLC: 0,33 min (condición de análisis A)

[0997]

Compuesto G8

N-[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-5-il]acetamida

[Fórmula 728]



Una suspensión de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1, 120 mg, 0,282 mmol), ter-butóxido de sodio (326 mg, 3,39 mmol), tBuXPhos Pd G3 (67,3 mg, 0,0847 mmol) y acetamida (50 mg, 0,846 mmol) en 1,4-dioxano (2,82 ml) en un recipiente de reacción se desgasificó a presión reducida, se sometió a reemplazo de argón y luego se agitó a 150 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, TFA y DMSO se añadieron y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de TFA/solución al 0,05 % de TFA en acetonitrilo). Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron y se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el sólido se recolectó por filtración para obtener el compuesto del título (29 mg, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

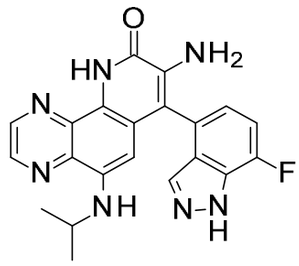
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[0998]

Compuesto G9

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-(propan-2-ilamino)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 729]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto G7, excepto que se usó isopropilamina en lugar de 1-metilpiperazina usada en el ejemplo de producción del compuesto G7.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

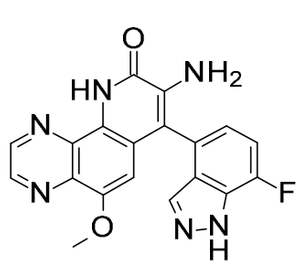
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[0999]

Compuesto G10

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metoxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 730]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-108.

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

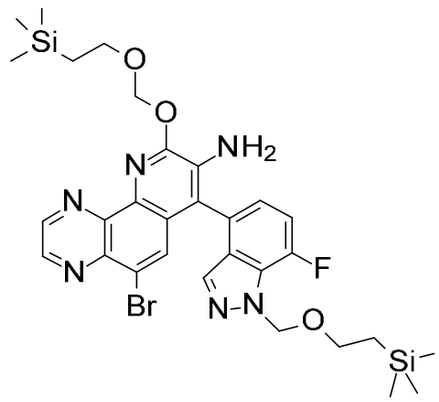
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1000]

Compuesto g-9

5-bromo-7-[7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-4-il]-9-(2-trimetilsililetoximetoxi)pirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina

[Fórmula 731]



A una solución de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto G1, 50 mg, 0,118 mmol) en DMA (0,75 ml) en un recipiente de reacción, carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (64 µl, 0,353 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción, luego se añadieron carbonato de potasio (65 mg, 0,47 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (64 µl, 0,353 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción, agua se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el agente de secado se filtró y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 23,56 %).

LCMS: m/z 685 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 1,18 min (condición de análisis

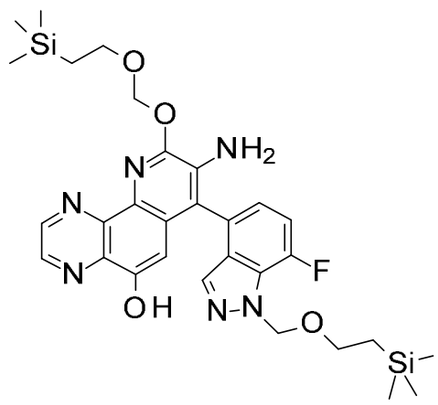
A)

[1001]

Compuesto g-10

8-amino-7-[7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-4-il]-9-(2-trimetilsililetoximetoxi)pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol

[Fórmula 732]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-7-[7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-4-il]-9-(2-trimetilsilil etoximetoxi)pirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina (compuesto g-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-15.

LCMS: m/z 623,5 $[M+H]^+$

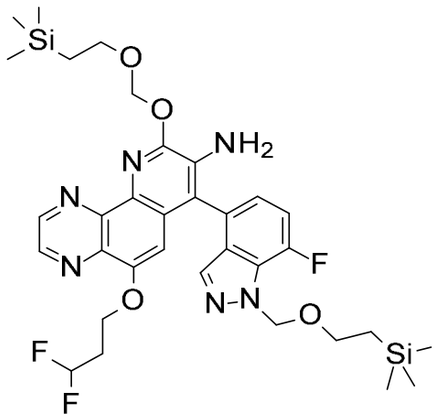
Tiempo de retención de HPLC: 1,08 min (condición de análisis A)

[1002]

Compuesto g-11

5-(3,3-difluoropropoxi)-7-[7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-4-il]-9-(2-trimetilsilil etoximetoxi)pirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina

[Fórmula 733]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-4-il]-9-(2-trimetilsililetoximetoxi)pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-10) y un correspondiente alcohol en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-16. La reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 80 °C.

LCMS: m/z 701,6 $[M+H]^+$

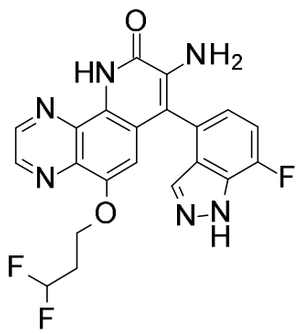
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis A)

[1003]

Compuesto G18

8-amino-5-(3,3-difluoropropoxi)-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 734]



A 5-(3,3-difluoropropoxi)-7-[7-fluoro-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-4-il]-9-(2-trimetilsililetoximetoxi)pirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina (compuesto g-11, 12,9 mg, 0,018 mmol) en un recipiente de reacción,

una solución al 5 % de cloruro de hidrógeno en MeOH (500 µl, 0,823 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, luego se neutralizó con una solución acuosa de acetato de potasio y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (5,5 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

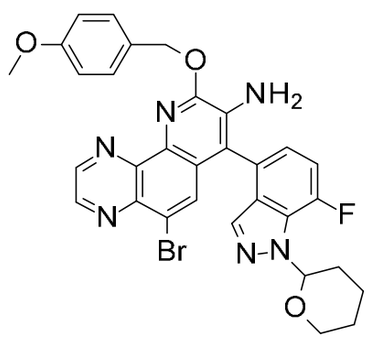
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[1004]

Compuesto g-14

5-bromo-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina

[Fórmula 735]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto g-8) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-14.

LCMS: m/z 629 $[M+H]^+$

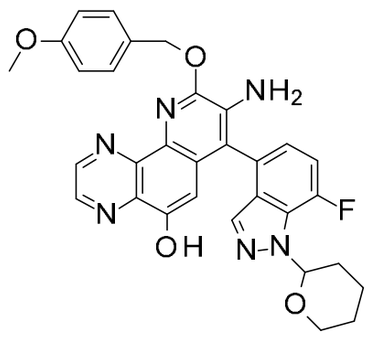
Tiempo de retención de HPLC: 5,54 min (condición de análisis J)

[1005]

Compuesto g-15

8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol

[Fórmula 736]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina (compuesto g-14) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-15.

LCMS: m/z 567,5 $[M+H]^+$

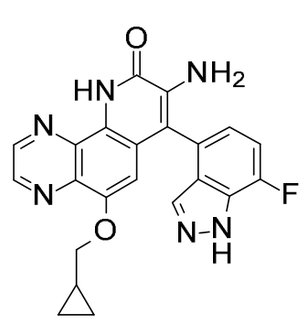
Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis A)

[1006]

Compuesto G11

8-amino-5-(ciclopropilmetoxi)-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 737]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los

compuestos c-16 y C4, excepto que ciclopropanometanol y anisol se usaron respectivamente en lugar de MeOH y trietilsilano usados en los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

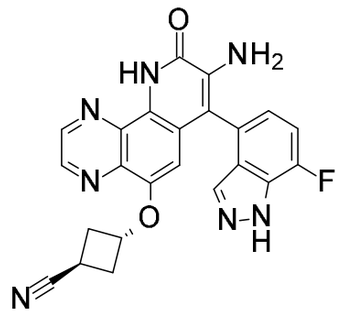
Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (condición de análisis D)

[1007]

Compuesto G12

(1r,3r)-3-[[8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-oxo-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-5-il]oxi]ciclobutan-1-carbonitrilo

[Fórmula 738]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-28 y C4, excepto que (1s,3s)-3-cianociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-103) y anisol se usaron respectivamente en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato y trietilsilano usados en el ejemplo de producción de los compuestos c-28 y C4.

LCMS: m/z 442,5 $[M+H]^+$

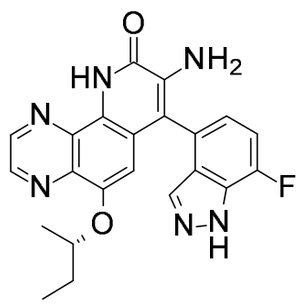
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[1008]

Compuesto G13

8-amino-5-[(2S)-butan-2-il]oxi-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 739]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que (R)-butan-2-ol y anisol se usaron respectivamente en lugar de MeOH y trietilsilano usados en los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 419,5 $[M+H]^+$

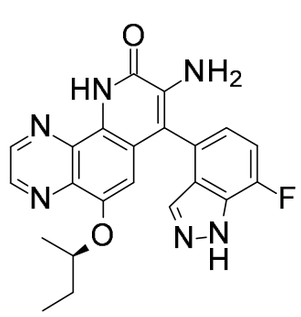
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[1009]

Compuesto G14

8-amino-5-[(2R)-butan-2-il]oxi-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 740]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-

[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que (S)-butan-2-ol y anisol se usaron respectivamente en lugar de MeOH y trietilsilano usados en los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4.

LCMS: m/z 419,5 $[M+H]^+$

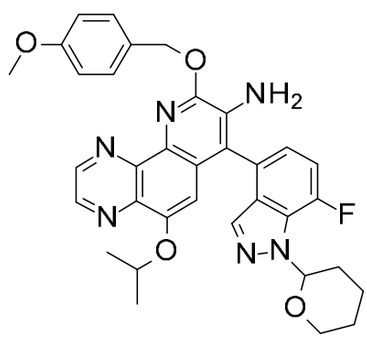
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[1010]

Compuesto g-20

7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-propan-2-iloxipirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina

[Fórmula 741]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-28, excepto que se usó 2-yodopropano en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la mezcla de reacción hasta 40 °C.

LCMS: m/z 619,6 $[M+H]^+$

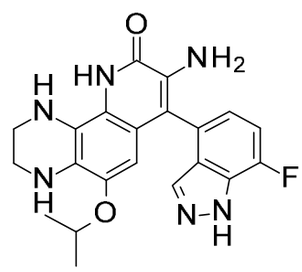
Tiempo de retención de HPLC: 0,95 min (condición de análisis A)

[1011]

Compuesto g-23

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-2,3,4,10-tetrahidro-1H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 742]



A una solución de 7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-propan-2-iloxipirido[2,3-f]quinoxalin-8-amina (compuesto g-20, 40,2 mg, 0,066 mmol) en DCM (0,3 ml) en un recipiente de reacción, trietilsilano (0,105 ml, 0,66 mmol) y TFA (0,3 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en MeOH. La solución obtenida se desaló con una resina de intercambio aniónico (resina PL-HCO3 MP) y luego la solución obtenida se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo del compuesto del título (59,3 mg).

LCMS: m/z 409,5 $[M+H]^+$

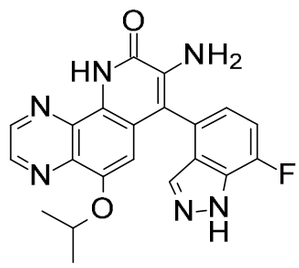
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1012]

Compuesto G15

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 743]



A una solución del producto crudo (27 mg) de 8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-2,3,4,10-tetrahidro-1H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona (compuesto g-23) en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (0,66 ml) en un recipiente de reacción, una solución al 35 % de peróxido de hidrógeno (0,058 ml, 0,66 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se combinó con el de otro lote y la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de FA/solución acuosa al 0,1 % de FA en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

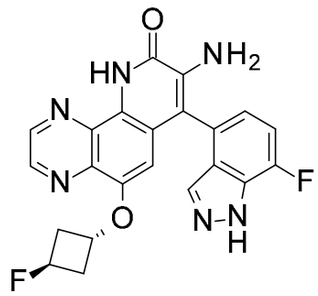
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis D)

[1013]

Compuesto G16

8-amino-5-((1r,3r)-3-fluorociclobutil)oxi-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 744]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción de los compuestos c-28, g-23 y el compuesto G15, excepto que se usó (1s,3s)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto a-102) en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28.

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

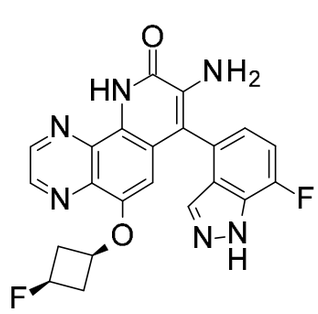
Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (condición de análisis D)

[1014]

Compuesto G17

8-amino-5-((1s,3s)-3-fluorociclobutil)oxi-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona

[Fórmula 745]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-7-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-[(4-metoxifenil)metoxi]pirido[2,3-f]quinoxalin-5-ol (compuesto g-15) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los

compuestos c-28, g-23 y el compuesto G15, excepto que se usó (1r,3r)-3-fluorociclobutil trifluorometansulfonato (compuesto c-80) en lugar de 2,2-difluoroetiltriflato usado en el ejemplo de producción del compuesto c-28.

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

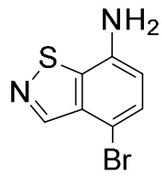
Tiempo de retención de HPLC: 1,42 min (condición de análisis D)

[1015]

Compuesto h-1

4-bromo-1,2-benzotiazol-7-amina

[Fórmula 746]




El compuesto del título se sintetizó a partir de benzo[d]isotiazol-7-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 229 $[M+H]^+$

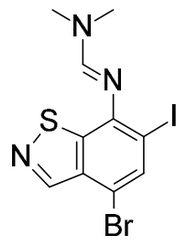
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[1016]

Compuesto h-3

(E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1,2-benzotiazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 747]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-1,2-benzotiazol-7-amina (compuesto h-1) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-246 y c-247.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

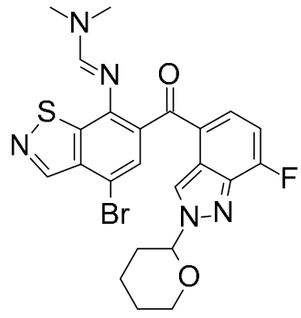
Tiempo de retención de HPLC: 0,79 min (condición de análisis A)

[1017]

Compuesto h-4

(E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1,2-benzotiazol-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 748]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1,2-benzotiazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto h-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto c-26.

LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

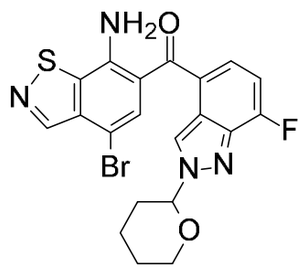
Tiempo de retención de HPLC: 0,97 min (condición de análisis A)

[1018]

Compuesto h-5

(7-amino-4-bromo-1,2-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 749]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1,2-benzotiazol-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto h-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

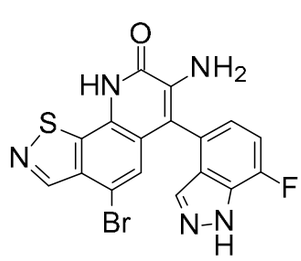
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis A)

[1019]

Compuesto H1

7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,2]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 750]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (7-amino-4-bromo-1,2-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto h-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10, c-13 y el

compuesto B49, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

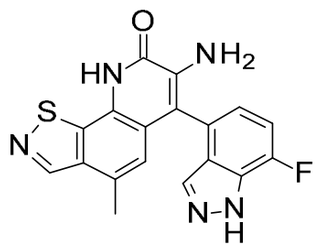
Tiempo de retención de HPLC: 0,67 min (condición de análisis A)

[1020]

Compuesto H2

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-4-metil-9H-[1,2]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 751]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,2]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto H1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

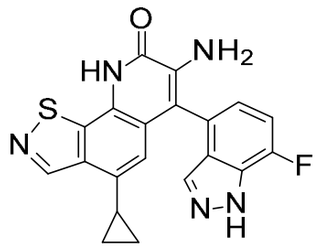
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[1021]

Compuesto H3

7-amino-4-ciclopropil-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,2]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 752]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,2]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto H1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,63 min (condición de análisis A)

[1022]

Compuesto i-1

4-bromo-1-metilindazol-7-amina

[Fórmula 753]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-metil-1H-indazol-7-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 226 $[M+H]^+$

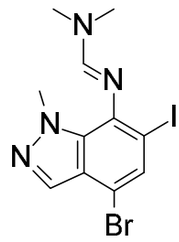
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[1023]

Compuesto i-3

(E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1-metilindazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 754]



El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto de 4-bromo-1-metilindazol-7-amina (compuesto i-1) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-246 y c-247.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

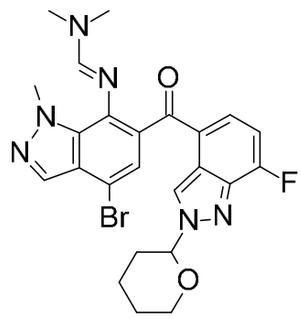
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[1024]

Compuesto i-4

(E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-metilindazol-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 755]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1-metilindazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto i-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 527,5 $[M+H]^+$

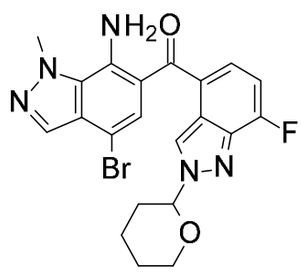
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[1025]

Compuesto i-5

(7-amino-4-bromo-1-metilindazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 756]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-metilindazol-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto i-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

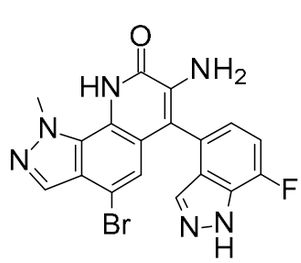
Tiempo de retención de HPLC: 0,92 min (condición de análisis A)

[1026]

Compuesto I1

7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1-metil-9H-pirazolo[4,3-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 757]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (7-amino-4-bromo-1-metilindazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto i-5) en las mismas condiciones que los

ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DMA en lugar de DCM y piridina usados en el ejemplo de producción del compuesto b-30. Además, no se usó EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

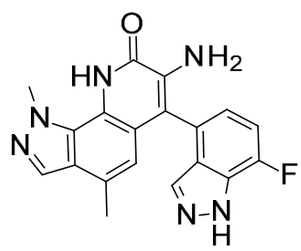
Tiempo de retención de HPLC: 0,64 min (condición de análisis A)

[1027]

Compuesto I2

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1,4-dimetil-9H-pirazolo[4,3-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 758]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1-metil-9H-pirazolo[4,3-h]quinolin-8-ona (compuesto I1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

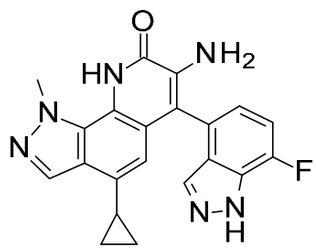
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[1028]

Compuesto I3

7-amino-4-ciclopropil-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1-metil-9H-pirazolo[4,3-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 759]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1-metil-9H-pirazolo[4,3-h]quinolin-8-ona (compuesto I1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 389,5 $[M+H]^+$

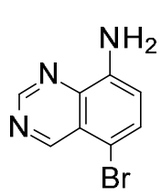
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[1029]

Compuesto j-1

5-bromoquinazolin-8-amina

[Fórmula 760]



El compuesto del título se sintetizó a partir de quinazolin-8-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 224 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

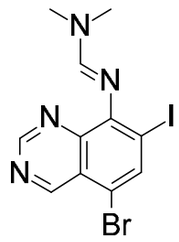
[1030]

Compuesto j-3

(E)-N'-(5-bromo-7-yodoquinazolin-8-il)-N,N-

dimetilmetanimidamida

[Fórmula 761]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromoquinazolin-8-amina (compuesto j-1) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-76 y b-77.

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

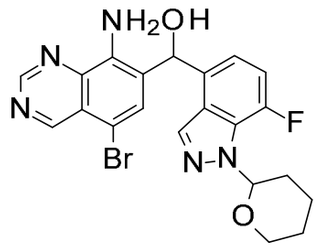
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[1031]

Compuesto j-4

(8-amino-5-bromoquinazolin-7-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol

[Fórmula 762]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(5-bromo-7-yodoquinazolin-8-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto j-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-227, excepto que la reacción se llevó a cabo al enfriar la mezcla de reacción hasta -78 °C.

LCMS: m/z 472,5 $[M+H]^+$

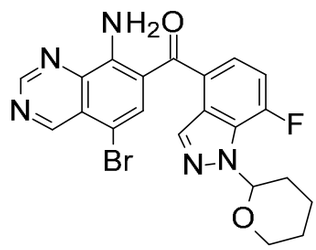
Tiempo de retención de HPLC: 0,82 min (condición de análisis A)

[1032]

Compuesto j-5

(8-amino-5-bromoquinazolin-7-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 763]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (8-amino-5-bromoquinazolin-7-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol (compuesto j-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-228.

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

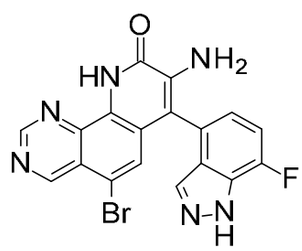
Tiempo de retención de HPLC: 1,00 min (condición de análisis A)

[1033]

Compuesto J1

8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona

[Fórmula 764]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (8-amino-5-bromoquinazolin-7-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto j-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10, c-13 y B48, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

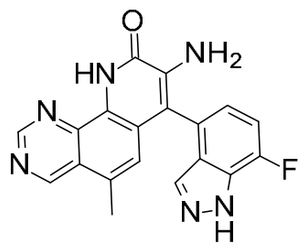
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[1034]

Compuesto J2

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona

[Fórmula 765]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona (compuesto J1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

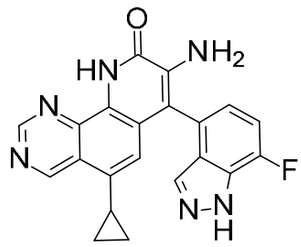
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[1035]

Compuesto J3

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona

[Fórmula 766]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-amino-5-bromo-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona (compuesto J1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 387,6 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[1036]

Compuesto k-1

4-bromo-6-yodo-1,3-benzotiazol-7-amina

[Fórmula 767]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromobenzo[d]tiazol-7-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-59.

LCMS: m/z 355 $[M+H]^+$

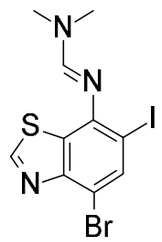
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[1037]

Compuesto k-2

(E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1,3-benzotiazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 768]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-6-yodo-1,3-benzotiazol-7-amina (compuesto k-1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25, excepto que se usó THF en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-25. Además, la reacción se llevó a cabo al añadir 0,2 cantidades equivalentes de ácido acético con base en la materia prima.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

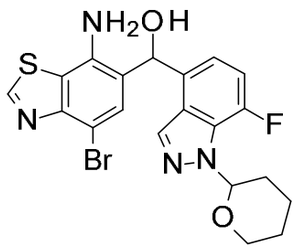
Tiempo de retención de HPLC: 1,07 min (condición de análisis D)

[1038]

Compuesto k-3

(7-amino-4-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol

[Fórmula 769]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1,3-benzotiazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto k-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-227, excepto que la reacción se llevó a cabo al enfriar la mezcla de reacción hasta -78 °C.

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis

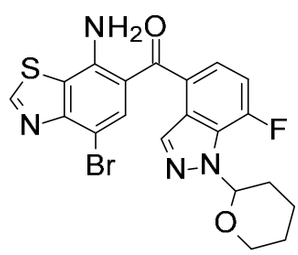
A)

[1039]

Compuesto k-4

(7-amino-4-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 770]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (7-amino-4-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol (compuesto k-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-228.

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

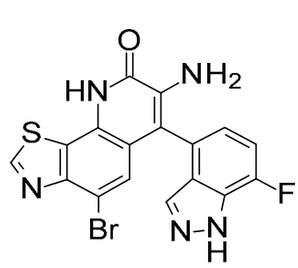
Tiempo de retención de HPLC: 0,90 min (condición de análisis A)

[1040]

Compuesto K1

7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 771]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (7-amino-4-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto k-4) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10, c-13 y B49,

excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la solución de reacción mixta a 40 °C, en el ejemplo de producción de c-13.

LCMS: m/z 428 $[M-H]^-$

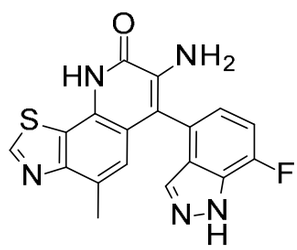
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[1041]

Compuesto K2

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-4-metil-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 772]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto K1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

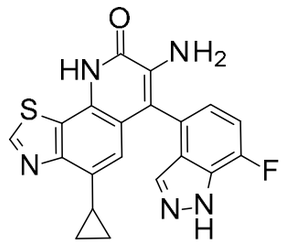
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[1042]

Compuesto K3

7-amino-4-ciclopropil-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 773]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto K1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 392,5 $[M+H]^+$

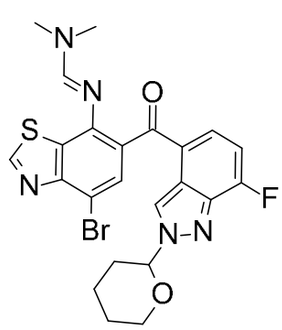
Tiempo de retención de HPLC: 0,60 min (condición de análisis A)

[1043]

Compuesto k-8

(E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1,3-benzotiazol-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 774]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1,3-benzotiazol-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto k-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

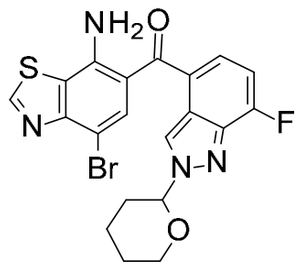
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[1044]

Compuesto k-9

(7-amino-4-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 775]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1,3-benzotiazol-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto k-8) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

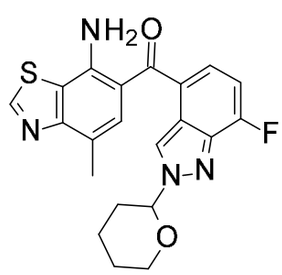
Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis A)

[1045]

Compuesto k-10

(7-amino-4-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 776]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (7-amino-4-bromo-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-

il]metanona (compuesto k-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

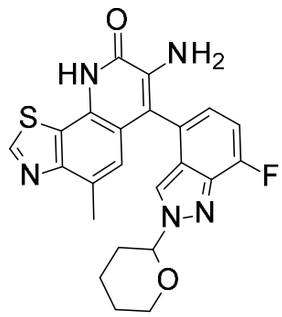
Tiempo de retención de HPLC: 0,82 min (condición de análisis A)

[1046]

Compuesto k-13

7-amino-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-4-metil-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 777]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (7-amino-4-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto k-10) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13.

LCMS: m/z 450,5 $[M+H]^+$

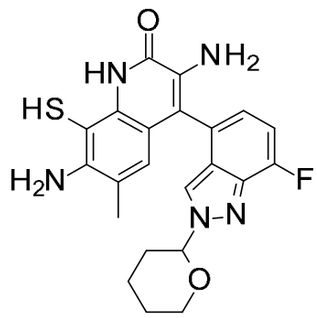
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[1047]

Compuesto k-14

3,7-diamino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-8-sulfanil-1H-quinolin-2-ona

[Fórmula 778]



A una solución de 7-amino-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-4-metil-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto k-13, 20 mg, 0,044 mmol) en NMP (200 µl) en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (22,03 µl, 0,445 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora y a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y una solución acuosa de ditiotreitol (20,59 mg, 0,133 mmol) (200 µl) se añadió. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (17 mg, rendimiento del 87 %).

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

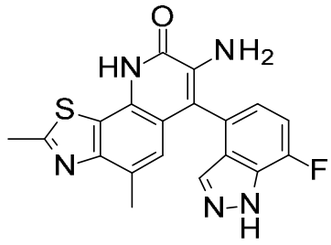
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[1048]

Compuesto K4

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-2,4-dimetil-9H-[1,3]tiazolo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 780]



A una solución de 3,7-diamino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-

il)indazol-4-il]-6-metil-8-sulfanil-1H-quinolin-2-ona (compuesto k-14, 4 mg, 9,1 µmol) en DMA (80 µl) en un recipiente de reacción, ditiotreitol (1,4 mg, 9,1 µmol) y cloruro de acetilo (0,78 µl, 10,92 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se combinó con la de otro lote, luego ácido clorhídrico 12 M (6,83 µl, 82 µmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (5,6 mg) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 380 $[M+H]^+$

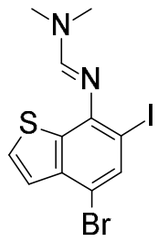
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[1049]

Compuesto l-2

(E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1-benzotiofen-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 780]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromobenzo[b]tiofen-7-amina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-246 y c-247.

LCMS: m/z 409 $[M+H]^+$

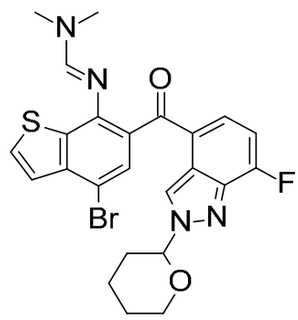
Tiempo de retención de HPLC: 0,61 min (condición de análisis A)

[1050]

Compuesto l-3

(E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-benzotiofen-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 781]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(4-bromo-6-yodo-1-benzotiofen-7-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto l-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

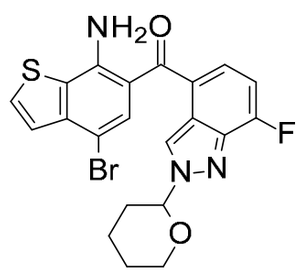
Tiempo de retención de HPLC: 0,83 min (condición de análisis A)

[1051]

Compuesto l-4

(7-amino-4-bromo-1-benzotiofen-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 782]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-benzotiofen-7-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto l-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

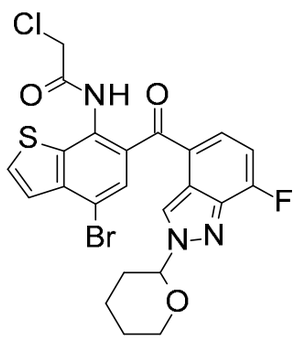
Tiempo de retención de HPLC: 1,01 min (condición de análisis A)

[1052]

Compuesto l-5

N-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-benzotiofen-7-il]-2-cloroacetamida

[Fórmula 783]




A una solución de (7-amino-4-bromo-1-benzotiofen-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto l-4, 54 mg, 0,114 mmol) en DMA (540 µl) en un recipiente de reacción, se añadió cloruro de cloroacetilo (18,24 µl, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para obtener una solución de N-[4-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-benzotiofen-7-il]-2-cloroacetamida (compuesto l-5) en DMA.

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

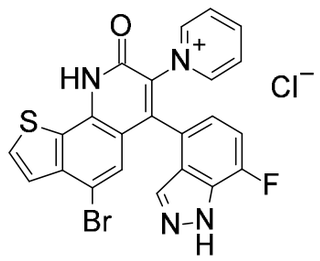
Tiempo de retención de HPLC: 0,91 min (condición de análisis A)

[1053]

Compuesto l-7

4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-piridin-1-io-1-il-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona; cloruro

[Fórmula 784]



A la solución del compuesto l-5 en DMA en un recipiente de reacción, piridina (162 µl, 2 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas para obtener una solución de 4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-piridin-1-io-1-il-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona; cloruro (compuesto l-7) en DMA/piridina.

LCMS: m/z 491 $[M]^+$

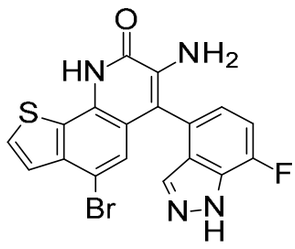
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1054]

Compuesto L1

7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 785]



La solución del compuesto l-7 en DMA/piridina en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (56,4 µl, 1,138 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,05 % de TFA/solución al 0,05 % de TFA en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (compuesto L1, 44 mg, rendimiento del 90 %)

en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

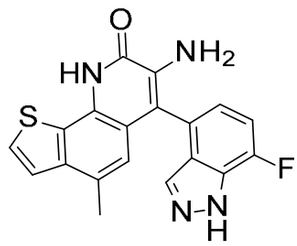
Tiempo de retención de HPLC: 0,71 min (condición de análisis A)

[1055]

Compuesto L2

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-4-metil-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 786]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona (compuesto L1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 365 $[M+H]^+$

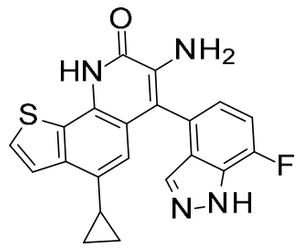
Tiempo de retención de HPLC: 0,65 min (condición de análisis A)

[1056]

Compuesto L3

7-amino-4-ciclopropil-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 787]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-tieno[3,2-h]quinolin-8-ona (compuesto L1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,69 min (condición de análisis A)

[1057]

Compuesto m-1

7-bromo-1-metilbencimidazol-4-amina

[Fórmula 788]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 226 $[M+H]^+$

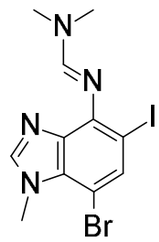
Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min (condición de análisis H)

[1058]

Compuesto m-3

(E)-N'-(7-bromo-5-yodo-1-metilbencimidazol-4-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 789]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-bromo-1-metilbencimidazol-4-amina (compuesto m-1) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-76 y b-77.

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

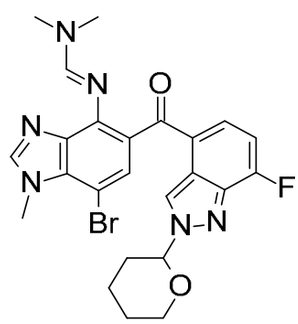
Tiempo de retención de HPLC: 0,99 min (condición de análisis H)

[1059]

Compuesto m-4

(E)-N'-[7-bromo-5-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-metilbencimidazol-4-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 790]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(7-bromo-5-yodo-1-metilbencimidazol-4-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto m-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 527 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis

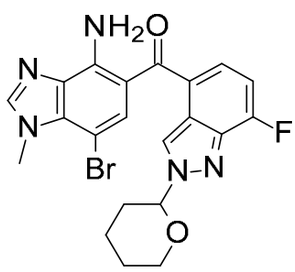
A)

[1060]

Compuesto m-5

(4-amino-7-bromo-1-metilbencimidazol-5-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 791]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[7-bromo-5-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1-metilbencimidazol-4-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto m-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

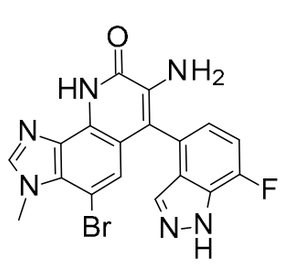
Tiempo de retención de HPLC: 0,81 min (condición de análisis A)

[1061]

Compuesto M1

7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-metil-9H-imidazo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 792]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (4-amino-7-bromo-1-metilbencimidazol-5-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-

il]metanona (compuesto m-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DMA en lugar de DCM y piridina usados en el ejemplo de producción del compuesto b-30.

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

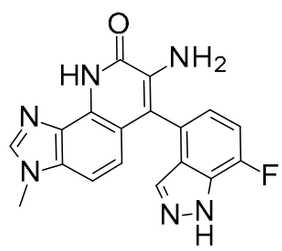
Tiempo de retención de HPLC: 0,57 min (condición de análisis A)

[1062]

Compuesto M3

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-metil-9H-imidazo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 793]



LCMS: m/z 349 $[M+H]^+$

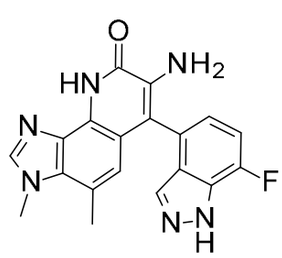
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis A)

[1063]

Compuesto M2

7-amino-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3,4-dimetil-9H-imidazo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 794]



El compuesto M2 y el compuesto M3 se sintetizaron a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-metil-9H-

imidazo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto M1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usó una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usada en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

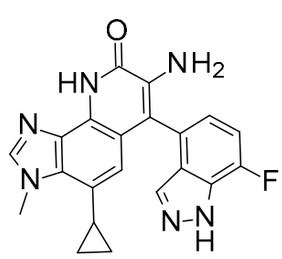
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[1064]

Compuesto M4

7-amino-4-ciclopropil-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-metil-9H-imidazo[4,5-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 795]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-metil-9H-imidazo[4,5-h]quinolin-8-ona (compuesto M1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 389,5 $[M+H]^+$

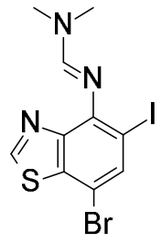
Tiempo de retención de HPLC: 0,50 min (condición de análisis A)

[1065]

Compuesto n-2

(E)-N'-(7-bromo-5-yodo-1,3-benzotiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 796]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-bromobenzo[d]tiazol-4-amina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-76 y b-77, excepto que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

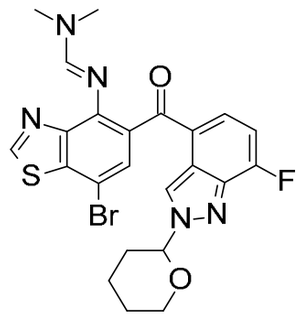
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[1066]

Compuesto n-3

(E)-N'-[7-bromo-5-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1,3-benzotiazol-4-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 797]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(7-bromo-5-yodo-1,3-benzotiazol-4-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto n-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

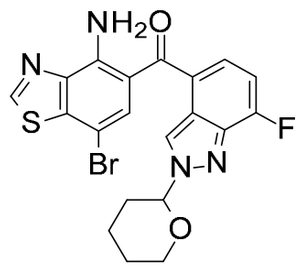
Tiempo de retención de HPLC: 1,06 min (condición de análisis H)

[1067]

Compuesto n-4

(4-amino-7-bromo-1,3-benzotiazol-5-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 798]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[7-bromo-5-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-1,3-benzotiazol-4-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto n-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27, excepto que se usó una solución acuosa 2 M de hidróxido de litio en lugar de la solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio usada en el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

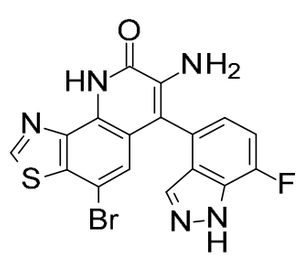
Tiempo de retención de HPLC: 0,98 min (condición de análisis A)

[1068]

Compuesto N1

7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[5,4-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 799]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (4-amino-7-

bromo-1,3-benzotiazol-5-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto n-4) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DMA en lugar de DCM y piridina usados en el ejemplo de producción del compuesto b-28.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

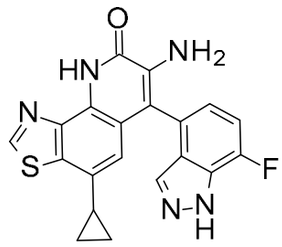
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[1069]

Compuesto N2

7-amino-4-ciclopropil-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[5,4-h]quinolin-8-ona

[Fórmula 800]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-amino-4-bromo-6-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9H-[1,3]tiazolo[5,4-h]quinolin-8-ona (compuesto N1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

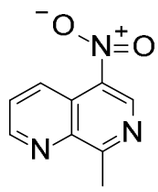
Tiempo de retención de HPLC: 0,66 min (condición de análisis A)

[1070]

Compuesto o-1

8-metil-5-nitro-1,7-naftiridina

[Fórmula 801]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-cloro-5-nitro-1,7-naftiridina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usaron XPhos Pd G4 y una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de CPhos Pd G3 y la solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 190,7 $[M+H]^+$

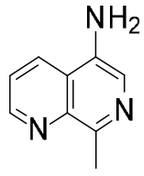
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[1071]

Compuesto o-2

8-metil-1,7-naftiridin-5-amina

[Fórmula 802]



A una solución de 8-metil-5-nitro-1,7-naftiridina (compuesto o-1, 230 mg, 1,216 mmol) en EtOH (6,9 ml) en un recipiente de reacción, hierro en polvo (340 mg, 6,08 mmol) y ácido clorhídrico 12 M (2,3 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró y luego la materia insoluble se lavó con EtOH. El filtrado se concentró y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa 10 mM de hidrogencarbonato de amonio/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (79,5 mg,

rendimiento del 41 %).

LCMS: m/z 160 $[M+H]^+$

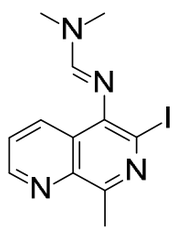
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis H)

[1072]

Compuesto o-4

(E)-N'-(6-yodo-8-metil-1,7-naftiridin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 803]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-metil-1,7-naftiridin-5-amina (compuesto o-2) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-246 y c-247, excepto que se usó una solución mixta de acetonitrilo/DMSO (2/1) en lugar de DMSO usado en el ejemplo de producción del compuesto b-24. Además, la reacción se llevó a cabo por calentamiento de la solución de reacción hasta 60 °C.

LCMS: m/z 341 $[M+H]^+$

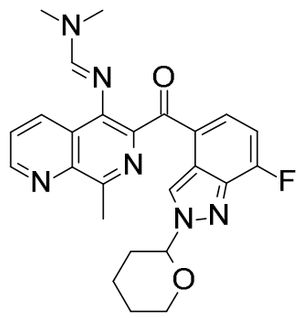
Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis H)

[1073]

Compuesto o-5

(E)-N'-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metil-1,7-naftiridin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 804]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(6-yodo-8-metil-1,7-naftiridin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto o-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 461,5 $[M+H]^+$

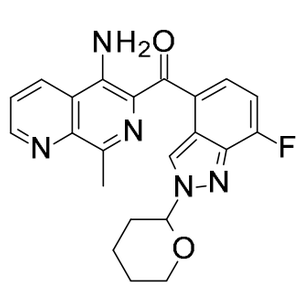
Tiempo de retención de HPLC: 0,87 min (condición de análisis H)

[1074]

Compuesto o-6

(5-amino-8-metil-1,7-naftiridin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 805]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metil-1,7-naftiridin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto o-5) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 406,5 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,94 min (condición de análisis

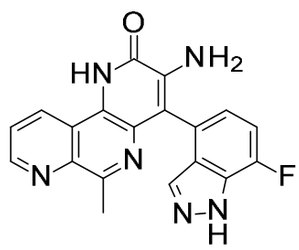
H)

[1075]

Compuesto O1

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-pirido[2,3-h][1,5]naftiridin-2-ona

[Fórmula 806]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-metil-1,7-naftiridin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto o-6) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10, c-13 y B49, excepto que la reacción se llevó a cabo sin usar N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9. Además, hexafluoro-2-propanol en lugar de TFE usado en el ejemplo de producción del compuesto B49 y anisol se usó en una cantidad de 5 equivalentes con base en la materia prima.

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

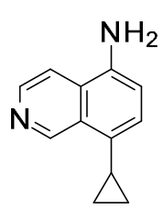
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1076]

Compuesto p-1

8-ciclopropilisoquinolin-5-amina

[Fórmula 807]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromoisoquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que se usó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en lugar de DPPF Pd G4 usado en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 185 $[M+H]^+$

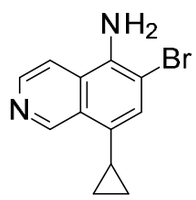
Tiempo de retención de HPLC: 0,29 min (condición de análisis J)

[1077]

Compuesto p-2

6-bromo-8-ciclopropilisoquinolin-5-amina

[Fórmula 808]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-ciclopropilisoquinolin-5-amina (compuesto p-1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó NMP en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 263 $[M+H]^+$

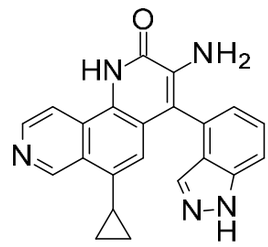
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[1078]

Compuesto P1

3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 809]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromo-8-ciclopropilisoquinolin-5-amina (compuesto p-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción de los compuestos c-234, c-235 y B49.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

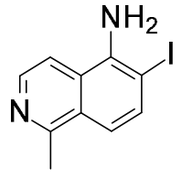
Tiempo de retención de HPLC: 0,84 min (condición de análisis H)

[1079]

Compuesto p-5

6-yodo-1-metilisoquinolin-5-amina

[Fórmula 810]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-metilisoquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-1, excepto que se usó DMSO en lugar de acetonitrilo usado en el ejemplo de producción del compuesto c-2.

LCMS: m/z 285 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,88 min (condición de análisis H)

[1080]

Compuesto p-6

8-bromo-6-yodo-1-metilisoquinolin-5-amina

[Fórmula 811]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-yodo-1-metilisoquinolin-5-amina (compuesto p-5) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó DMSO en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

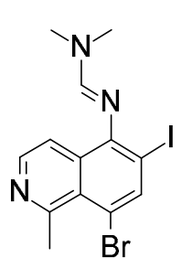
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis H)

[1081]

Compuesto p-7

(E)-N'-(8-bromo-6-yodo-1-metilisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 812]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-6-yodo-1-metilisoquinolin-5-amina (compuesto p-6) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

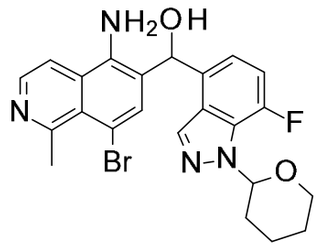
Tiempo de retención de HPLC: 1,10 min (condición de análisis H)

[1082]

Compuesto p-8

(5-amino-8-bromo-1-metilisoquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol

[Fórmula 813]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodo-1-metilisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto p-7) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-227.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

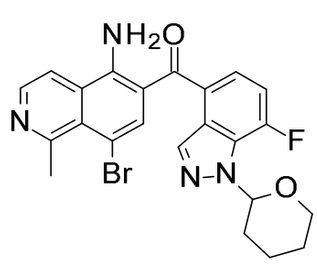
Tiempo de retención de HPLC: 0,52 min (condición de análisis A)

[1083]

Compuesto p-9

(5-amino-8-bromo-1-metilisoquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 814]



A una solución de (5-amino-8-bromo-1-metilisoquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol (compuesto p-8, 34 mg, 0,07 mmol) en DMF (701 µl) en un recipiente de reacción, cloruro de cobre (II) (0,942 mg, 7,01 µmol) y carbonato de potasio (19,36 mg, 0,14 mmol) se añadieron y la solución de reacción se agitó a

60 °C durante 3 horas mientras se insuflaba aire. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto del título (19 mg, rendimiento del 56 %).

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

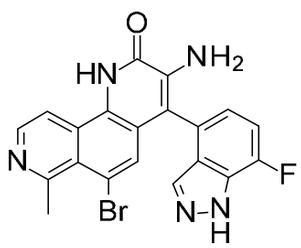
Tiempo de retención de HPLC: 0,85 min (condición de análisis A)

[1084]

Compuesto P2

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-metil-1H-1,8-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 815]




El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromo-1-metilisoquinolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto p-9) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

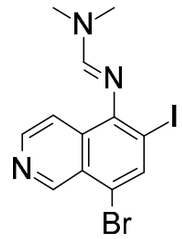
Tiempo de retención de HPLC: 0,46 min (condición de análisis A)

[1085]

Compuesto p-11

(E)-N'-(8-bromo-6-yodoisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 816]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromoisoquinolin-5-amina en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-76 y b-77.

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

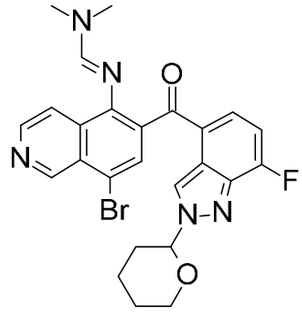
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1086]

Compuesto p-12

(E)-N'-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]isoquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 817]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodoisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto p-11) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

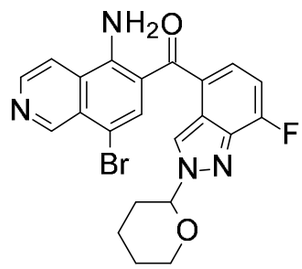
Tiempo de retención de HPLC: 0,70 min (condición de análisis A)

[1087]

Compuesto p-13

(5-amino-8-bromoisoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 818]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]isoquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto p-12) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

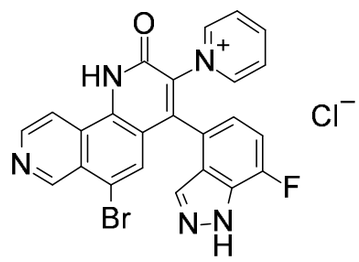
Tiempo de retención de HPLC: 0,80 min (condición de análisis A)

[1088]

Compuesto p-15

6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,8-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 819]



A una solución de (5-amino-8-bromoisoquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto p-13, 100 mg, 0,213 mmol) en NMP (1 ml) en un recipiente de reacción, ácido 2-cloroacético (101 mg, 1,07 mmol), solución 1,7 M de anhídrido de ácido propilfosfónico en acetato de etilo (901 µl, 1,53 mmol) y

piridina (345 µl, 4,26 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 horas para obtener una solución del compuesto del título en piridina.

LCMS: m/z 486 $[M]^+$

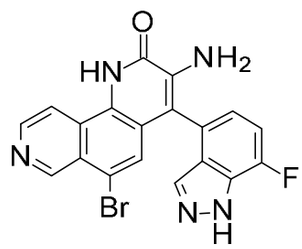
Tiempo de retención de HPLC: 1,60 min (condición de análisis G)

[1089]

Compuesto P3

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 820]




A la solución de 6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,8-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto p-15) en piridina en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (0,317 ml, 6,39 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico/solución acuosa al 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para obtener el compuesto del título (10,2 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido marrón.

LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

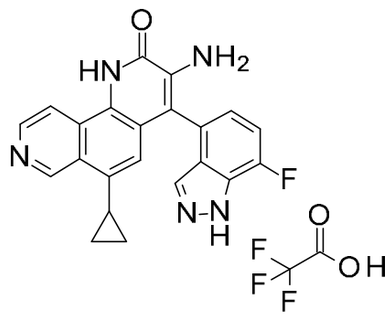
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis G)

[1090]

Compuesto P4

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona 2,2,2-trifluoroacetato

[Fórmula 821]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona (compuesto P3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-31.

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

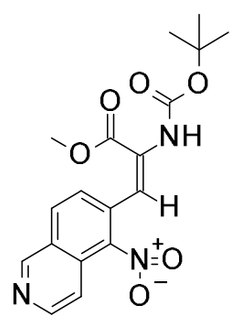
Tiempo de retención de HPLC: 1,80 min (condición de análisis G)

[1091]

Compuesto p-17

Metil (E)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(5-nitroisoquinolin-6-il)prop-2-enoato

[Fórmula 822]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-nitroisoquinolin-6-carbaldehído en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-1.

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

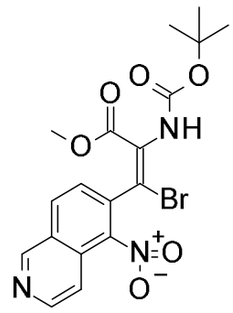
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis A)

[1092]

Compuesto p-18

Metil (Z)-3-bromo-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(5-nitroisoquinolin-6-il)prop-2-enoato

[Fórmula 823]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (E)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(5-nitroisoquinolin-6-il)prop-2-enoato (compuesto p-17) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-3.

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

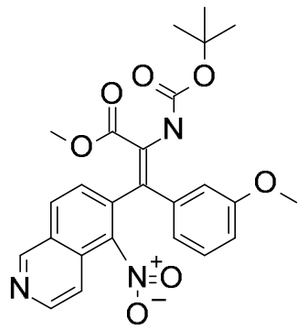
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[1093]

Compuesto p-19

Metil (E)-3-(3-metoxifenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(5-nitroisoquinolin-6-il)prop-2-enoato

[Fórmula 824]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (Z)-3-bromo-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(5-nitroisoquinolin-6-il)prop-2-enoato (compuesto p-18) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-4, excepto que se usó Aphos Pd G3 en lugar de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) usado en el ejemplo de producción del compuesto b-4. Además, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

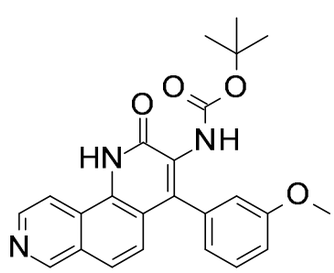
Tiempo de retención de HPLC: 0,78 min (condición de análisis A)

[1094]

Compuesto p-20

Ter-butil N-[4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-1,8-fenantrolin-3-il]carbamato

[Fórmula 825]



El compuesto del título se sintetizó a partir de metil (E)-3-(3-metoxifenil)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-3-(5-nitroisoquinolin-6-il)prop-2-enoato (compuesto p-19) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-5.

LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

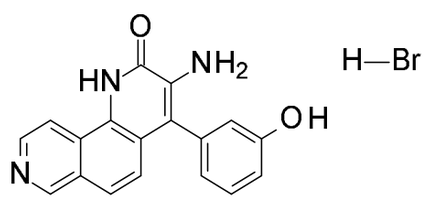
Tiempo de retención de HPLC: 0,59 min (condición de análisis A)

[1095]

Compuesto P5

3-amino-4-(3-hidroxifenil)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona; bromhidrato

[Fórmula 826]




El compuesto del título se sintetizó a partir de ter-butil N-[4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1H-1,8-fenantrolin-3-il]carbamato (compuesto p-20) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C184.

LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

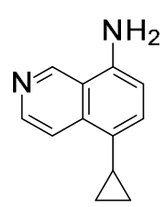
Tiempo de retención de HPLC: 0,36 min (condición de análisis A)

[1096]

Compuesto q-2

5-ciclopropilisoquinolin-8-amina

[Fórmula 827]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromoisoquinolin-8-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-10, excepto que se usó 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en lugar de DPPF

Pd G4 usado en el ejemplo de producción del compuesto b-10.

LCMS: m/z 185 $[M+H]^+$

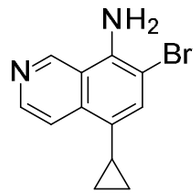
Tiempo de retención de HPLC: 0,39 min (condición de análisis A)

[1097]

Compuesto q-3

7-bromo-5-ciclopropilisoquinolin-8-amina

[Fórmula 828]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-ciclopropilisoquinolin-8-amina (compuesto q-2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó NMP en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 263 $[M+H]^+$

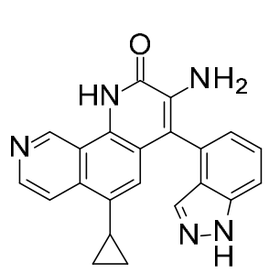
Tiempo de retención de HPLC: 1,15 min (condición de análisis A)

[1098]

Compuesto Q1

3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-indazol-4-il)-1H-1,9-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 829]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-bromo-5-

ciclopropilisoquinolin-8-amina (compuesto q-3) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-234, c-235 y B49.

LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

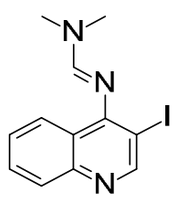
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[1099]

Compuesto r-3

(E)-N'-(3-yodoquinolin-4-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 830]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-yodoquinolin-4-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 326 $[M+H]^+$

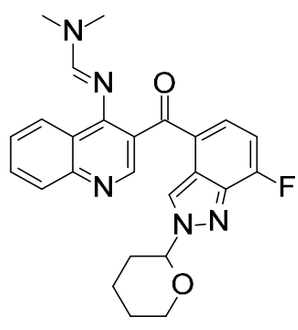
Tiempo de retención de HPLC: 0,41 min (condición de análisis Q)

[1100]

Compuesto r-4

(E)-N'-[3-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-4-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 831]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(3-yodoquinolin-4-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto r-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

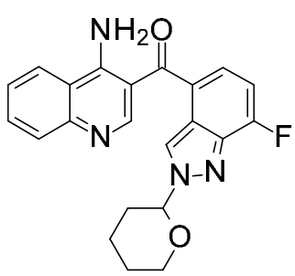
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis Q)

[1101]

Compuesto r-5

(4-aminoquinolin-3-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 832]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[3-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]quinolin-4-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto r-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

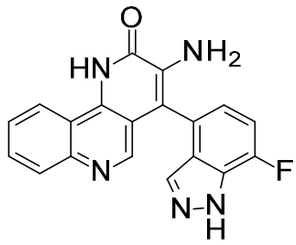
Tiempo de retención de HPLC: 0,42 min (condición de análisis Q)

[1102]

Compuesto R1

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h][1,6]naftiridin-2-ona

[Fórmula 833]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (4-aminoquinolin-3-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto r-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-28, b-29, b-30 y b-9, excepto que se usó DIPEA en lugar de piridina usada en el ejemplo de producción del compuesto b-28 y DMSO en lugar de EtOH usado en el ejemplo de producción del compuesto b-9.

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

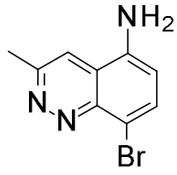
Tiempo de retención de HPLC: 0,36 min (condición de análisis A)

[1103]

Compuesto s-1

8-bromo-3-metilcinnolin-5-amina

[Fórmula 834]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-metilcinnolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó acetonitrilo/DMSO (5/3) en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 238 $[M+H]^+$

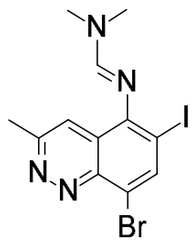
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[1104]

Compuesto s-3

(E)-N'-(8-bromo-6-yodo-3-metilcinnolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 835]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-3-metilcinnolin-5-amina (compuesto s-1) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos b-76 y b-77.

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

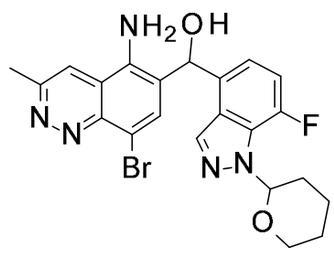
Tiempo de retención de HPLC: 0,45 min (condición de análisis A)

[1105]

Compuesto s-4

(5-amino-8-bromo-3-metilcinnolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol

[Fórmula 836]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodo-3-metilcinnolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto s-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-227, excepto que se usó MeOH en lugar de acetonitrilo usado en el ejemplo de producción del compuesto c-227.

LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

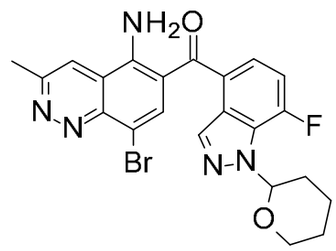
Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (condición de análisis G)

[1106]

Compuesto s-5

(5-amino-8-bromo-3-metilcinnolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 837]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromo-3-metilcinnolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanol (compuesto s-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-228.

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

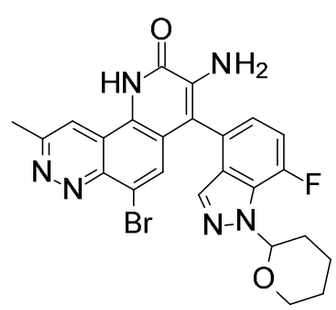
Tiempo de retención de HPLC: 2,05 min (condición de análisis G)

[1107]

Compuesto s-8

3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-metil-1H-pirido[2,3-f]cinnolin-2-ona

[Fórmula 838]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-

bromo-3-metilcinnolin-6-il)-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto s-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que se usaron DIPEA y DCM en lugar de N,N-dimetilanilina y DMA usadas en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

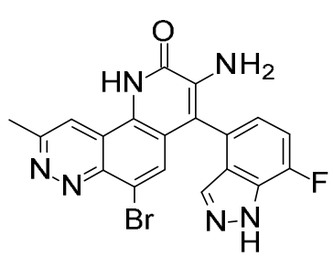
Tiempo de retención de HPLC: 1,83 min (condición de análisis G)

[1108]

Compuesto S1

3-amino-6-bromo-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-9-metil-1H-pirido[2,3-f]cinnolin-2-ona

[Fórmula 839]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-9-metil-1H-pirido[2,3-f]cinnolin-2-ona (compuesto s-8) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto B48.

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

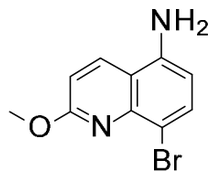
Tiempo de retención de HPLC: 1,36 min (condición de análisis G)

[1109]

Compuesto t-1

8-bromo-2-metoxiquinolin-5-amina

[Fórmula 840]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-metoxiquinolin-5-amina en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min (condición de análisis A)

[1110]

Compuesto t-3

(E)-N'-(8-bromo-6-yodo-2-metoxiquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 841]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-2-metoxiquinolin-5-amina (compuesto t-1) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-246 y c-247.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

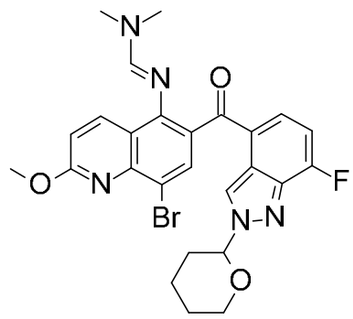
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[1111]

Compuesto t-4

(E)-N'-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-2-metoxiquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 842]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-(8-bromo-6-yodo-2-metoxiquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto t-3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usó tolueno en lugar de THF usado en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

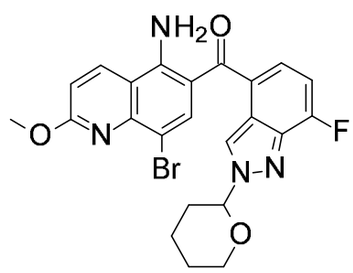
Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min (condición de análisis A)

[1112]

Compuesto t-5

(5-amino-8-bromo-2-metoxiquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 843]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (E)-N'-[8-bromo-6-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-2-metoxiquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto t-4) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

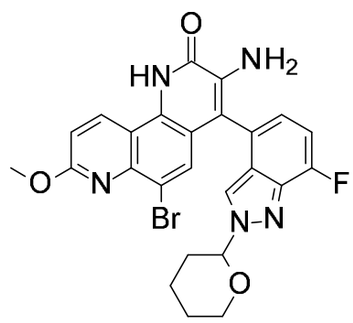
Tiempo de retención de HPLC: 1,02 min (condición de análisis A)

[1113]

Compuesto t-8

3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 844]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromo-2-metoxiquinolin-6-il)-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto t-5) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-9, c-10 y c-13.

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

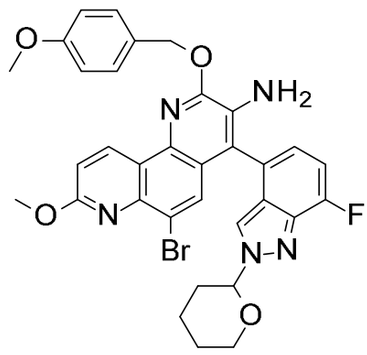
Tiempo de retención de HPLC: 0,91 min (condición de análisis A)

[1114]

Compuesto t-9

6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina

[Fórmula 845]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto t-8) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-14.

LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

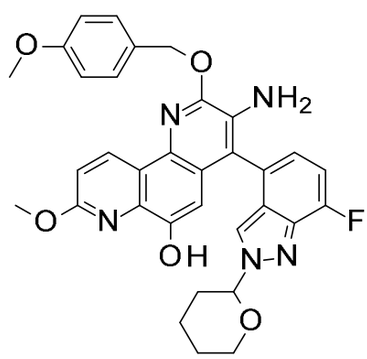
Tiempo de retención de HPLC: 1,22 min (condición de análisis A)

[1115]

Compuesto t-10

3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol

[Fórmula 846]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-3-amina (compuesto t-9) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto c-15.

LCMS: m/z 596,5 $[M+H]^+$

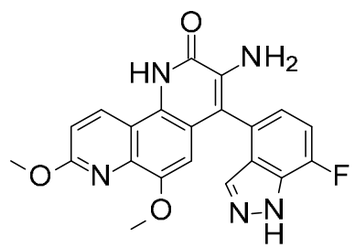
Tiempo de retención de HPLC: 1,09 min (condición de análisis A)

[1116]

Compuesto T1

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6,8-dimetoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 847]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto t-10) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de C4.

LCMS: m/z 406,5 $[M+H]^+$

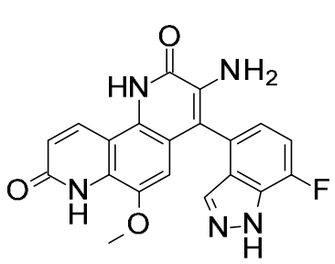
Tiempo de retención de HPLC: 0,56 min (condición de análisis A)

[1117]

Compuesto T4

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1,7-dihidro-1,7-fenantrolin-2,8-diona

[Fórmula 848]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-

(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6,8-dimetoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto T1) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C184, excepto que se usó EtOH (20 v/p), además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto C184.

LCMS: m/z 392,5 $[M+H]^+$

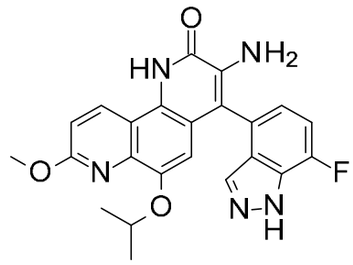
Tiempo de retención de HPLC: 0,44 min (condición de análisis A)

[1118]

Compuesto T2

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-8-metoxi-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 849]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto t-10) en las mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que 2-propanol y anisol se usaron respectivamente en lugar de MeOH y trietilsilano usados en los ejemplos de producción de c-16 y C4.

LCMS: m/z 434,5 $[M+H]^+$

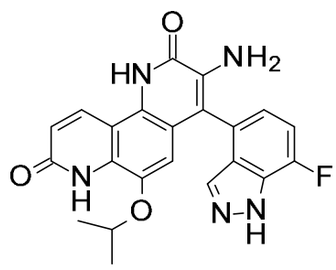
Tiempo de retención de HPLC: 0,68 min (condición de análisis A)

[1119]

Compuesto T5

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1,7-dihidro-1,7-fenantrolin-2,8-diona

[Fórmula 850]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-8-metoxi-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto T2) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C184, excepto que se usó EtOH (20 v/p), además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto C184.

LCMS: m/z 420,5 $[M+H]^+$

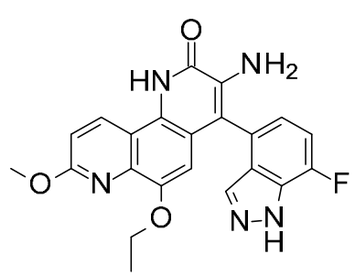
Tiempo de retención de HPLC: 0,51 min (condición de análisis A)

[1120]

Compuesto T3

3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-8-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 851]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-8-metoxi-2-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,7-fenantrolin-6-ol (compuesto t-10) en las

mismas condiciones que los ejemplos de producción de los compuestos c-16 y C4, excepto que EtOH y anisol se usaron respectivamente en lugar de MeOH y trietilsilano usados en los ejemplos de producción de c-16 y C4.

LCMS: m/z 420,5 $[M+H]^+$

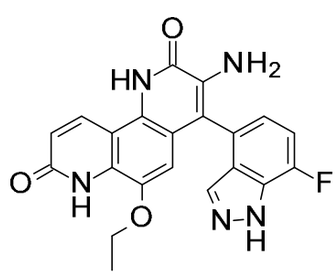
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[1121]

Compuesto T6

3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1,7-dihidro-1,7-fenantrolin-2,8-diona

[Fórmula 852]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-8-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto T3) en las mismas condiciones que el ejemplo de producción del compuesto C184, excepto que se usó EtOH (20 v/p), además de las condiciones del ejemplo de producción del compuesto C184.

LCMS: m/z 406,5 $[M+H]^+$

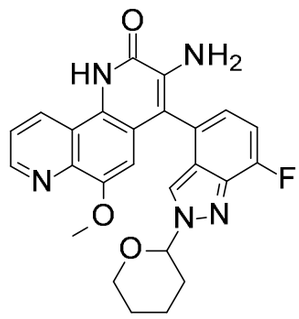
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1122]

Compuesto c-263

3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 853]



Una solución de 3-amino-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-13, 27,97 g, 55 mmol) en DMA (367 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C, metóxido de sodio (14,86 g, 275 mmol) y tBuBrettPhos Pd G3 (4,7 g, 5,5 mmol) se añadieron y luego la mezcla de reacción se agitó durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa al 18 % de cloruro de amonio (82 ml) durante 12 min y la mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla de reacción, luego se añadieron N-acetilcisteína (4,49 g, 27,5 mmol) y agua (560 ml) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido producido se recolectó por filtración y se lavó con agua (280 ml) y una solución mixta (280 ml) de ciclopentilmetil éter/agua (1/10) para obtener el producto crudo (36,8 g) del compuesto c-263 en forma de un sólido marrón claro.

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

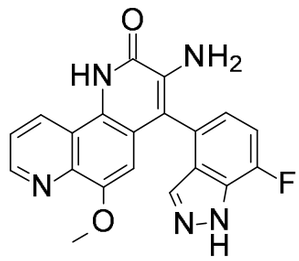
Tiempo de retención de HPLC: 1,25 min (condición de análisis D)

[1123]

Compuesto C4

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 854]



Al producto crudo de 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-263) en un recipiente de reacción, TFE (455 ml) y agua (51 ml) se añadieron. A la mezcla de reacción, triisopropilsilano (90 ml, 440 mmol) y cloruro de trimetilsililo (34,9 ml, 275 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción, cloruro de trimetilsililo (6,97 ml, 55 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (595 ml) se añadió y el sólido producido se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (51 ml) y hexano (253 ml). Al sólido obtenido, DMSO (152 ml) se añadió y luego una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio (25,3 ml) y agua (278 ml) se añadió. El sólido producido se recolectó por filtración y se lavó secuencialmente con agua (126 ml), una solución mixta (177 ml) de EtOH/agua (1/3) y una solución mixta (253 ml) de EtOH/hexano (1/1). El sólido obtenido se secó para obtener el compuesto del título (14,2 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido amarillo pálido.

LCMS: m/z 376,5 $[M+H]^+$

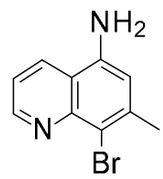
Tiempo de retención de HPLC: 0,38 min (condición de análisis A)

[1124]

Compuesto c-282

8-bromo-7-metilquinolin-5-amina

[Fórmula 855]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-metilquinolin-5-amina en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 237[M+H]$^+$

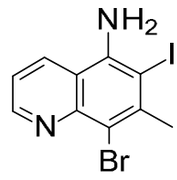
Tiempo de retención de HPLC: 3,35 min (condición de análisis Z)

[1125]

Compuesto c-283

8-bromo-6-yodo-7-metilquinolin-5-amina

[Fórmula 856]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-7-metilquinolin-5-amina (compuesto c-282) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-1.

LCMS: m/z 363[M+H]$^+$

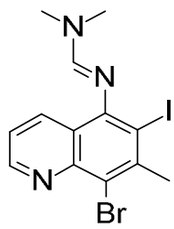
Tiempo de retención de HPLC: 2,94 min (condición de análisis J)

[1126]

Compuesto c-284

N'-(8-bromo-6-yodo-7-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 857]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-6-yodo-7-metilquinolin-5-amina (compuesto c-283) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 418[M+H]$^+$

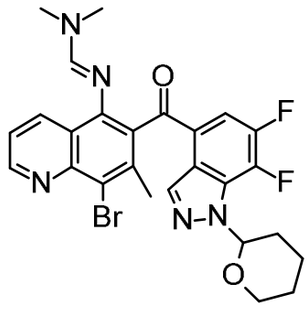
Tiempo de retención de HPLC: 2,52 min (condición de análisis J)

[1127]

Compuesto c-285

N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-7-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 858]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N'-(8-bromo-6-yodo-7-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-284) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usaron tolueno y 6,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-102) en lugar de THF y 7-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto b-25) usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 556[M+H]$^+$

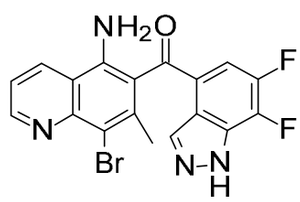
Tiempo de retención de HPLC: 3,68 min (condición de análisis J)

[1128]

Compuesto c-286

(5-amino-8-bromo-7-metilquinolin-6-il)-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)metanona

[Fórmula 859]




A una solución de N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-7-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-285, 417 mg, 0,749 mmol) en etanol (8 ml) en un recipiente de reacción, cloruro de zinc (1,53 g, 11,2 mmol) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas y luego se agitó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se combinó con otros lotes y luego se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa acuosa luego se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas obtenidas se lavaron cada una con solución salina saturada, luego se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el desecante se filtró seguido por concentración a presión reducida. Al residuo obtenido, acetato de etilo (1,6 ml) se añadió y un sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó dos veces con acetato de etilo (0,8 ml) para obtener el compuesto del título (121 mg) en forma de un sólido amarillo.

LCMS: m/z 417[M+H]$^+$

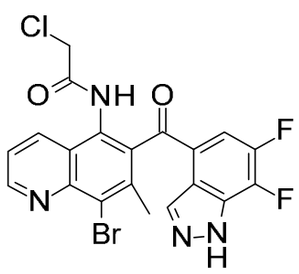
Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis J)

[1129]

Compuesto c-287

N-[8-bromo-6-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-carbonil)-7-metilquinolin-5-il]-2-cloroacetamida

[Fórmula 860]




Una solución de (5-amino-8-bromo-7-metilquinolin-6-il)-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)metanona (compuesto c-286, 251 mg, 0,601 mmol) en DMA (4 ml) en un recipiente de reacción se enfrió hasta 0 °C. Cloruro de cloroacetilo (72 µl, 0,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. El cloruro de cloroacetilo (36 µl, 0,45 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener una solución del compuesto del título en DMA.

LCMS: m/z 493[M+H]$^+$

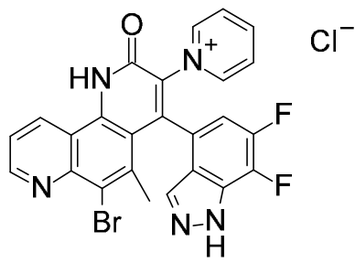
Tiempo de retención de HPLC: 3,43 min (condición de análisis J)

[1130]

Compuesto c-288

6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro

[Fórmula 861]



A una solución de N-[8-bromo-6-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-carbonil)-7-metilquinolin-5-il]-2-cloroacetamida (compuesto c-287) en DMA en un recipiente de reacción, piridina (2,51 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente para obtener una suspensión del compuesto del título en DMA/piridina.

LCMS: m/z 518[M]$^+$

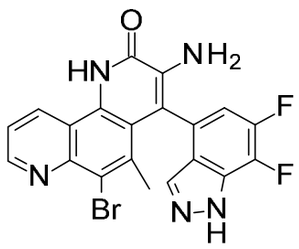
Tiempo de retención de HPLC: 2,70 min (condición de análisis J)

[1131]

Compuesto c-289

3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 862]



A una suspensión de 6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-3-piridin-1-io-1-il-1H-1,7-fenantrolin-2-ona; cloruro (compuesto c-288) en DMA/piridina en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (solución acuosa al 79 %) (370 µl, 6,0 mmol) se añadió y la mezcla luego se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Agua (6 ml) se añadió y la mezcla luego se agitó durante 40 minutos.

Agua (12 ml) se añadió y un sólido se recolectó por filtración y se lavó dos veces con agua (6 ml). El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de FA/solución acuosa al 0,1 % de FA en acetonitrilo). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título (137,8 mg) en forma de un sólido marrón amarillento.

LCMS: m/z 456[M+H]$^+$

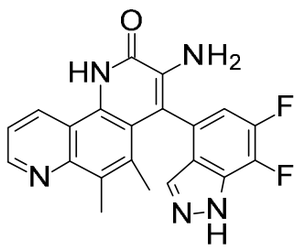
Tiempo de retención de HPLC: 3,09 min (condición de análisis J)

[1132]

Compuesto C216

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5,6-dimetil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 863]




El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-289) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usaron XPhos Pd G4 y una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de CPhos Pd G3 y una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilzinc en THF usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 392[M+H]$^+$

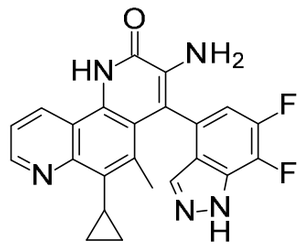
Tiempo de retención de HPLC: 0,55 min (condición de análisis A)

[1133]

Compuesto C217

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 864]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-289) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 418[M+H]$^+$

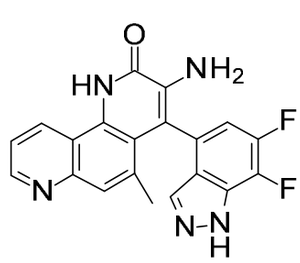
Tiempo de retención de HPLC: 0,48 min (condición de análisis A)

[1134]

Compuesto C218

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 865]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-289) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 378[M+H]$^+$

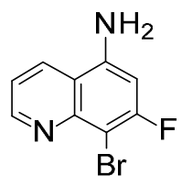
Tiempo de retención de HPLC: 0,47 min (condición de análisis A)

[1135]

Compuesto c-290

8-bromo-7-fluoroquinolin-5-amina

[Fórmula 866]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 7-fluoroquinolin-5-amina en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-100, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-100.

LCMS: m/z 241[M+H]$^+$

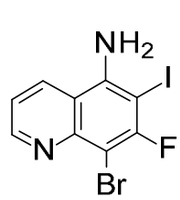
Tiempo de retención de HPLC: 3,43 min (condición de análisis Z)

[1136]

Compuesto c-291

8-bromo-7-fluoro-6-yodoquinolin-5-amina

[Fórmula 867]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-7-fluoroquinolin-5-amina (compuesto c-290) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-1.

LCMS: m/z 367[M+H]$^+$

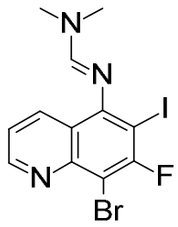
Tiempo de retención de HPLC: 3,42 min (condición de análisis J)

[1137]

Compuesto c-292

N'-(8-bromo-7-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 868]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 8-bromo-7-fluoro-6-yodoquinolin-5-amina (compuesto c-291) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-25.

LCMS: m/z 422[M+H]$^+$

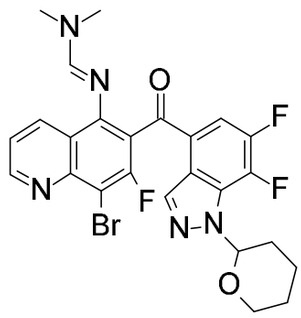
Tiempo de retención de HPLC: 2,48 min (condición de análisis J)

[1138]

Compuesto c-293

N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-7-fluoroquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 869]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N'-(8-bromo-7-fluoro-6-yodoquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-292) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-26. Se usaron tolueno y 6,7-difluoro-

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-102) en lugar de THF y 7-fluoro-N-metoxi-N-metil-2-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto b-25) usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 560[M+H]+

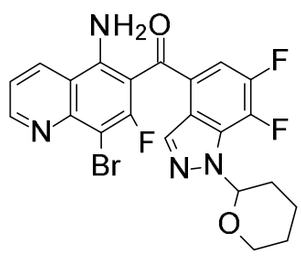
Tiempo de retención de HPLC: 4,13 min (condición de análisis J)

[1139]

Compuesto c-294

(5-amino-8-bromo-7-fluoroquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 870]




El compuesto del título se obtuvo de N'-[8-bromo-6-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-7-fluoroquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-293) en las mismas condiciones que en compuesto c-286, excepto que se realizó la reacción por adición de 20 equivalentes de piridina al material de partida.

LCMS: m/z 505[M+H]+

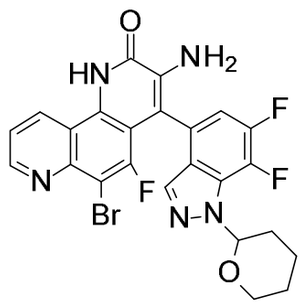
Tiempo de retención de HPLC: 4,88 min (condición de análisis J)

[1140]

Compuesto c-297

3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 871]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-bromo-7-fluoroquinolin-6-il)-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-294) en las mismas condiciones que en los ejemplos de producción de compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que se realizó la reacción sin el uso de N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 544[M+H]$^+$

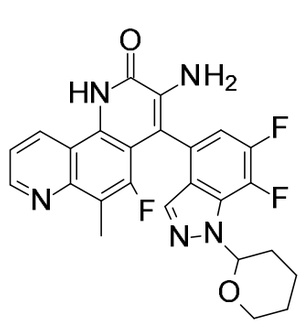
Tiempo de retención de HPLC: 4,40 min (condición de análisis J)

[1141]

Compuesto c-298

3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 872]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-297) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto B22, excepto que se usaron XPhos Pd G4 y una solución 2 M de cloruro de metilzinc en THF en lugar de CPhos Pd G3 y una solución 0,5 M de bromuro de

ciclopropilzinc en THF usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 480[M+H]$^+$

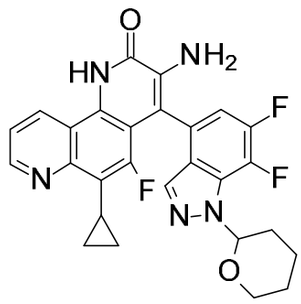
Tiempo de retención de HPLC: 3,76 min (condición de análisis J)

[1142]

Compuesto c-299

3-amino-6-ciclopropil-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 873]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-297) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto B22.

LCMS: m/z 506[M+H]$^+$

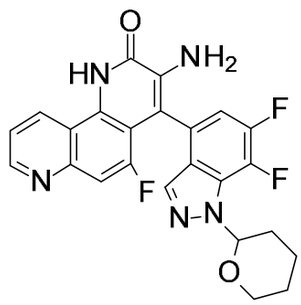
Tiempo de retención de HPLC: 3,48 min (condición de análisis J)

[1143]

Compuesto c-300

3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 874]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-bromo-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-297) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto B11, excepto que se usó tBuXPhos Pd G3 en lugar de Xantphos Pd G4 usado en el ejemplo de producción del compuesto B11.

LCMS: m/z 466[M+H]$^+$

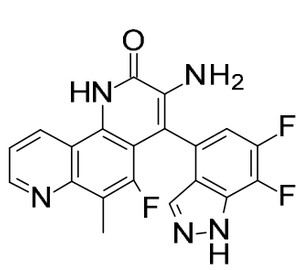
Tiempo de retención de HPLC: 3,28 min (condición de análisis J)

[1144]

Compuesto C219

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 875]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-298) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 396[M+H]$^+$

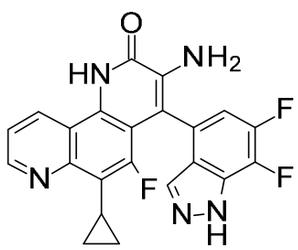
Tiempo de retención de HPLC: 0,62 min (condición de análisis A)

[1145]

Compuesto C220

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 876]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-ciclopropil-4-[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-299) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 422[M+H]$^+$

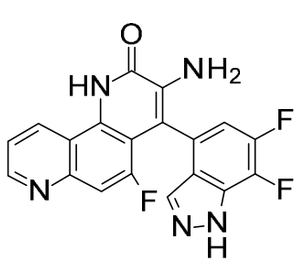
Tiempo de retención de HPLC: 0,58 min (condición de análisis A)

[1146]

Compuesto C221

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 877]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-

[6,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-300) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 382[M+H]$^+$

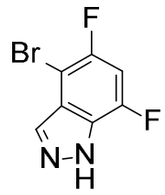
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[1147]

Compuesto c-301

4-bromo-5,7-difluoro-1H-indazol

[Fórmula 878]




A una solución de 2-bromo-3,5,6-trifluorobenzaldehído (363 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un recipiente de reacción, monohidrato de hidrazina (230 µl, 4,55 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas en un tubo sellado usando un aparato de reacción de microondas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadió agua, seguido de extracción con DCM. La solución obtenida de DCM se combinó con otros lotes obtenidos por la misma operación que antes y luego se concentró. El sólido obtenido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (218,6 mg).

LCMS: m/z 233[M+H]$^+$

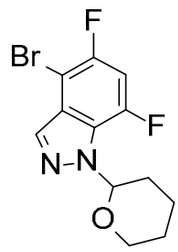
Tiempo de retención de HPLC: 3,54 min (condición de análisis J)

[1148]

Compuesto c-302

4-bromo-5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol

[Fórmula 879]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-5,7-difluoro-1H-indazol (compuesto c-301) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-99.

LCMS: m/z 317[M+H]$^+$

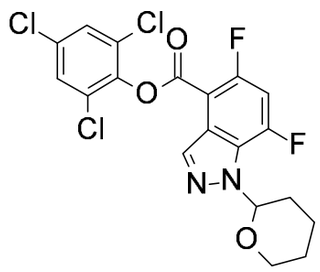
Tiempo de retención de HPLC: 5,03 min (condición de análisis J)

[1149]

Compuesto c-303

(2,4,6-triclorofenil) 5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato

[Fórmula 880]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol (compuesto c-302) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-4.

LCMS: m/z 461[M+H]$^+$

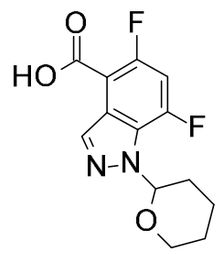
Tiempo de retención de HPLC: 4,69 min (condición de análisis K)

[1150]

Compuesto c-304

Ácido 5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico

[Fórmula 881]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (2,4,6-triclorofenil) 5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxilato (compuesto c-303) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-5, excepto que se realizó la reacción a reflujo.

LCMS: m/z 283[M+H]$^+$

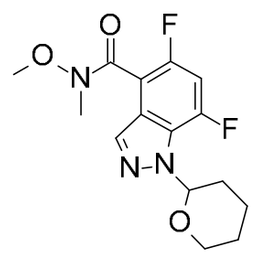
Tiempo de retención de HPLC: 3,36 min (condición de análisis J)

[1151]

Compuesto c-305

5,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida

[Fórmula 882]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxílico (compuesto c-304) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 326[M+H]$^+$

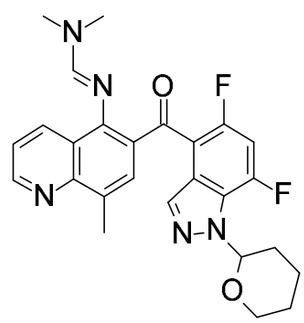
Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min (condición de análisis J)

[1152]

Compuesto c-306

N'-[6-[5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida

[Fórmula 883]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5,7-difluoro-N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)indazol-4-carboxamida (compuesto c-305) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usaron tolueno y (E)-N'-(6-yodo-8-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-271) en lugar de THF y (E)-N'-(6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-6) usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 478[M+H]$^+$

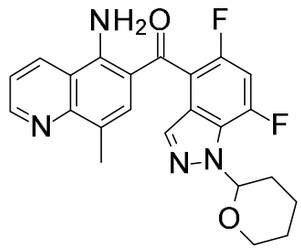
Tiempo de retención de HPLC: 3,19 min (condición de análisis J)

[1153]

Compuesto c-307

(5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona

[Fórmula 884]



El compuesto del título se obtuvo de N'-[6-[5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-carbonil]-8-metilquinolin-5-il]-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-306) en las mismas condiciones que en compuesto c-286.

LCMS: m/z 423[M+H]$^+$

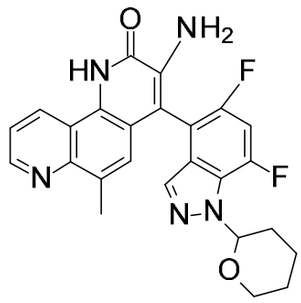
Tiempo de retención de HPLC: 3,48 min (condición de análisis J)

[1154]

Compuesto c-310

3-amino-4-[5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 885]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]metanona (compuesto c-307) en las mismas condiciones que en los ejemplos de producción de compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que se realizó la reacción sin el uso de N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 462[M+H]$^+$

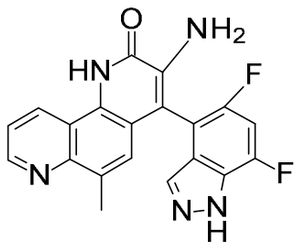
Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min (condición de análisis J)

[1155]

Compuesto C222

3-amino-4-(5,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 886]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-4-[5,7-difluoro-1-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-310) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 378[M+H]$^+$

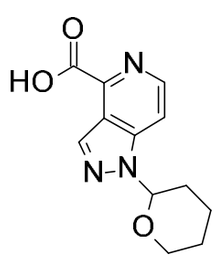
Tiempo de retención de HPLC: 0,53 min (condición de análisis A)

[1156]

Compuesto c-311

Ácido 1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxílico

[Fórmula 887]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxílico en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-99.

LCMS: m/z 248[M+H]$^+$

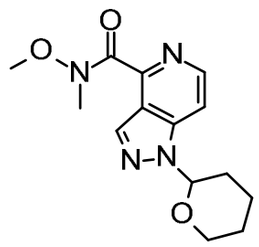
Tiempo de retención de HPLC: 2,98 min (condición de análisis Z)

[1157]

Compuesto c-312

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida

[Fórmula 888]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxílico (compuesto c-311) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 291[M+H]$^+$

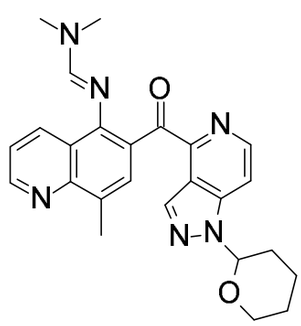
Tiempo de retención de HPLC: 2,53 min (condición de análisis J)

[1158]

Compuesto c-313

N,N-dimetil-N'-[8-metil-6-[1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-carbonil]quinolin-5-il]metanimidamida

[Fórmula 889]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxamida (compuesto c-312) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usaron tolueno y (E)-N'-(6-yodo-8-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-271) en lugar de THF y (E)-N'-(6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-6) usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 443[M+H]$^+$

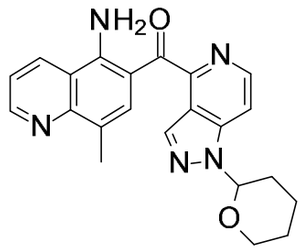
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis J)

[1159]

Compuesto c-314

(5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]metanona

[Fórmula 890]




El compuesto del título se sintetizó a partir de N,N-dimetil-N'-[8-metil-6-[1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-carbonil]quinolin-5-il]metanimidamida (compuesto c-313) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 388[M+H]$^+$

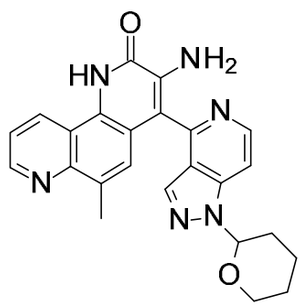
Tiempo de retención de HPLC: 2,69 min (condición de análisis J)

[1160]

Compuesto c-317

3-amino-6-metil-4-[1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 891]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]metanona (compuesto c-314) en las mismas condiciones que en los ejemplos de producción de compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que se realizó la reacción sin el uso de N,N-dimetilanilina usada en el ejemplo de producción del compuesto c-9.

LCMS: m/z 427[M+H]$^+$

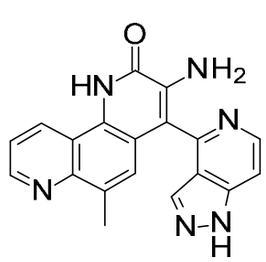
Tiempo de retención de HPLC: 2,41 min (condición de análisis J)

[1161]

Compuesto C223

3-amino-6-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 892]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-metil-4-[1-(oxan-2-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-317) en las mismas condiciones que

en el ejemplo de producción del compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción del compuesto C4.

LCMS: m/z 343[M+H]$^+$

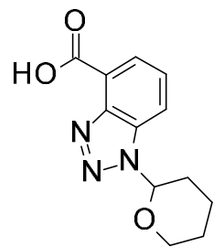
Tiempo de retención de HPLC: 0,33 min (condición de análisis A)

[1162]

Compuesto c-318

Ácido 1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-carboxílico

[Fórmula 893]



El compuesto del título se sintetizó a partir de benzotriazol-4-carboxílico en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto c-99.

LCMS: m/z 248[M+H]$^+$

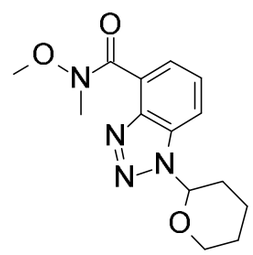
Tiempo de retención de HPLC: 2,66 min (condición de análisis J)

[1163]

Compuesto c-319

N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-carboxamida

[Fórmula 894]



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-carboxílico (compuesto c-318) en las

mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-2, excepto que se usó THF en lugar de DMF usada en el ejemplo de producción del compuesto b-2.

LCMS: m/z 291[M+H]$^+$

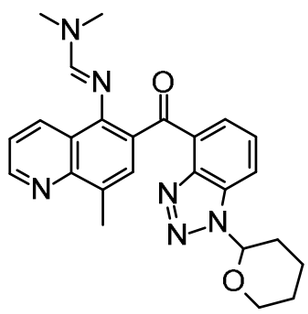
Tiempo de retención de HPLC: 2,82 min (condición de análisis J)

[1164]

Compuesto c-320

N,N-dimetil-N'-[8-metil-6-[1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-carbonil]quinolin-5-il]metanimidamida

[Fórmula 895]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N-metoxi-N-metil-1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-carboxamida (compuesto c-319) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-26, excepto que se usaron tolueno y (E)-N'-(6-yodo-8-metilquinolin-5-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-271) en lugar de THF y (E)-N'-(6-cloro-2,4-diyodonaftalen-1-il)-N,N-dimetilmetanimidamida (compuesto c-6) usados, respectivamente, en el ejemplo de producción del compuesto b-26.

LCMS: m/z 443[M+H]$^+$

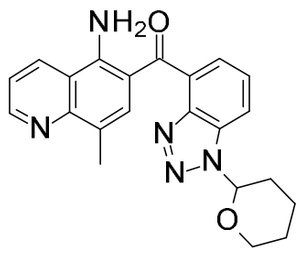
Tiempo de retención de HPLC: 2,77 min (condición de análisis J)

[1165]

Compuesto c-321

(5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-il]metanona

[Fórmula 896]



El compuesto del título se sintetizó a partir de N,N-dimetil-N'-[8-metil-6-[1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-carbonil]quinolin-5-il]metanimidamida (compuesto c-320) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción del compuesto b-27.

LCMS: m/z 388[M+H]$^+$

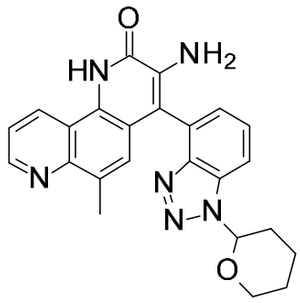
Tiempo de retención de HPLC: 2,89 min (condición de análisis J)

[1166]

Compuesto c-324

3-amino-6-metil-4-[1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 897]



El compuesto del título se sintetizó a partir de (5-amino-8-metilquinolin-6-il)-[1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-il]metanona (compuesto c-321) en las mismas condiciones que en los ejemplos de producción de compuestos c-9, c-10 y c-13, excepto que se realizó la reacción sin el uso de N,N-dimetilanilina en el ejemplo de producción de compuesto c-9.

LCMS: m/z 427[M+H]+

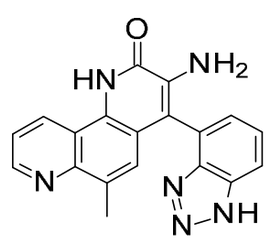
Tiempo de retención de HPLC: 2,67 min (condición de análisis J)

[1167]

Compuesto C224

3-amino-4-(1H-benzotriazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 898]



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-amino-6-metil-4-[1-(oxan-2-il)benzotriazol-4-il]-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-324) en las mismas condiciones que en el ejemplo de producción de compuesto C4, excepto que se usó anisol en lugar de trietilsilano usado en el ejemplo de producción de compuesto C4.

LCMS: m/z 343[M+H]+

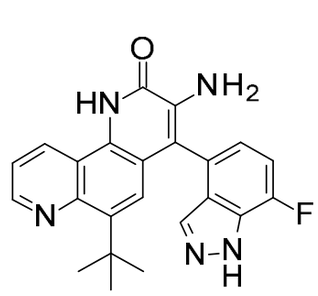
Tiempo de retención de HPLC: 0,43 min (condición de análisis A)

[1168]

Compuesto C225

3-amino-6-(ter-butil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 899]



A ter-butil 3-[bis[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]amino]-6-bromo-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-2-oxo-1,7-fenantrolin-1-carboxilato (compuesto c-168, 61 mg, 0,075 mmol), ter-butil trifluoroborato de potasio (25 mg, 0,15 mmol), bis(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodionato) de níquel (II) (3,2 mg, 7,5 µmol), hexafluorofosfato de (2,2'-piridin)bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil]fenil]iridio(III) (CAS N.º: 1092775-62-6, 0,76 mg, 0,75 µmol), bromuro de zinc (1,7 mg, 7,5 µmol) y fosfato de dipotasio (13 mg, 0,075 mmol) en un recipiente de reacción, DMA (0,75 ml) se añadió. La mezcla se agitó a 1500 rpm y la reacción de catálisis fotorredox se llevó a cabo por irradiación con luz LED a 450 nm durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno mientras la solución de reacción se enfrió en aire con un ventilador. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el desecante se filtró. Luego, el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadieron DCM (3,5 ml) y TFA (1,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa al 0,1 % de FA/solución acuosa al 0,1 % de FA en acetonitrilo). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título (2,8 mg, 9 %) en forma de un sólido incoloro.

LCMS: m/z 402[M+H]$^+$

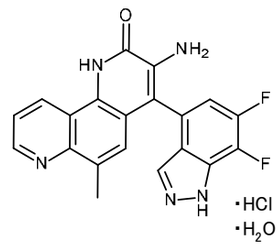
Tiempo de retención de HPLC: 1,11 min (condición de análisis F)

[1169]

Clorhidrato monohidrato de compuesto C190

Clorhidrato monohidrato de 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 900]




(1) Preparación de clorhidrato monohidrato de compuesto C190

A 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C190, 342,5 mg) en un recipiente de reacción, se añadió DMSO (1,7 ml) y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, se añadieron ácido clorhídrico 2 M (2,57 ml) y agua (0,86 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 minutos. Al recipiente de reacción, se añadió un sólido húmedo de clorhidrato de compuesto C190 (muestra A-2 mencionada más abajo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A continuación, un sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol (4,3 ml). El sólido obtenido se secó al vacío durante 4 días para obtener un sólido del compuesto del título (muestra A). La figura 9 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido obtenido. Los picos iónicos correspondientes a m/z de agua y HCl se detectaron aproximadamente a 100 °C y aproximadamente 230 °C, respectivamente y el valor de la reducción en peso correspondía a las cantidades de una molécula de agua y una molécula de HCl por molécula de compuesto C190. Como resultado de realizar el análisis cuantitativo de un ion cloruro por cromatografía líquida de ultraalto rendimiento, el valor cuantitativo era de 7,87

± 0,19 %, que correspondía a clorhidrato monohidrato. De esta manera, el sólido obtenido confirmó que era clorhidrato monohidrato de compuesto C190.

[1170]

(2) Preparación de la muestra A-1

A 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C190, 71,7 mg) en un recipiente de reacción, se añadieron ácido clorhídrico 2 M (0,10 ml) y DMSO (0,30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 minuto. Posteriormente, se añadió DMSO (0,40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Posteriormente, se añadió DMSO (0,40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. La suspensión obtenida (0,045 ml) se liofilizó a -20 °C durante 3 días. Al producto liofilizado obtenido, se añadió agua (0,015 ml) y la mezcla se agitó agitando a temperatura ambiente durante 7 días para obtener un sólido de clorhidrato hidrato de compuesto C190 (muestra A-1). La figura 10 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido obtenido. El sólido confirmó que era clorhidrato hidrato de compuesto C190.

[1171]

(3) Preparación de la muestra A-2

A 3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C190, 30,0 mg) en un recipiente de reacción, se añadió DMSO (0,15 ml) y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, se añadieron ácido clorhídrico 2 M (0,23 ml) y agua (0,075 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Al recipiente de reacción, se añadió un sólido húmedo (muestra A-1 mencionada más arriba) de

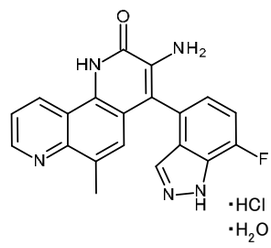
clorhidrato de compuesto C190 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A continuación, un sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol (0,15 ml). El sólido obtenido se secó al vacío durante la noche para obtener un sólido húmedo de clorhidrato de compuesto C190. La misma operación que antes se repitió dos veces usando el sólido obtenido para obtener un sólido húmedo de clorhidrato de compuesto C190 (muestra A-2). La figura 11 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría y análisis térmico diferencial del sólido obtenido. El sólido confirmó que era clorhidrato hidrato de compuesto C190.

[1172]

Clorhidrato monohidrato de compuesto C85

Clorhidrato monohidrato de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 901]




(1) Preparación de clorhidrato monohidrato de compuesto C85

A 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C85, 29,7 mg) en un recipiente de reacción, se añadió DMSO (0,15 ml) y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, se añadieron ácido clorhídrico 2 M (0,23 ml) y agua (0,074 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Al recipiente de reacción, un sólido húmedo (muestra B-3 mencionada más abajo) de clorhidrato hidrato de compuesto C85 se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, un sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol (0,15 ml). El

sólido obtenido se secó al vacío durante la noche para obtener un sólido del compuesto del título (muestra B). La figura 12 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido obtenido. Los picos iónicos correspondientes a m/z de agua y HCl se detectaron a alrededor de 100 °C y alrededor de 230 °C, respectivamente y el valor de la reducción en peso correspondía a las cantidades de una molécula de agua y una molécula de HCl por molécula de compuesto C85. Como resultado de realizar el análisis cuantitativo de un ion cloruro por cromatografía líquida de ultraalto rendimiento, el valor cuantitativo era de 9,42 ± 0,15 %, que correspondía a clorhidrato monohidrato. De esta manera, el sólido obtenido confirmó que era clorhidrato monohidrato de compuesto C85.

[1173]

(2) Preparación de la muestra B-1

A 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C85, 68,3 mg) en un recipiente de reacción, se añadieron ácido clorhídrico 2 M (0,10 ml) y DMSO (0,28 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 minuto. Posteriormente, se añadió DMSO (0,38 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. La suspensión obtenida (0,030 ml) se liofilizó a -20 °C durante 2 días. Al producto liofilizado obtenido, se añadió agua (0,015 ml) y la mezcla se agitó agitando a temperatura ambiente durante 8 días para obtener un sólido húmedo (muestra B-1).

[1174]

(3) Preparación de la muestra B-2

A 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C85, 301 mg) en un recipiente de

reacción, se añadieron ácido clorhídrico 5 M (0,90 ml) y agua (3,60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 minutos. Al recipiente de reacción, se añadió un sólido húmedo de muestra B-1 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A continuación, un sólido se recolectó por filtración y el sólido obtenido se secó en aire durante dos noches para obtener un sólido de clorhidrato hidrato de compuesto C85 (muestra B-2). La figura 13 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría y análisis térmico diferencial del sólido obtenido. El sólido obtenido confirmó que era clorhidrato hidrato de compuesto C85.

[1175]

(4) Preparación de la muestra B-3

A 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C85, 6,3 mg) en un recipiente de reacción, se añadió DMSO (0,032 ml) y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,047 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la suspensión resultante de color amarillo pálido, se añadió agua (0,016 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al recipiente de reacción, se añadió un sólido húmedo de muestra B-2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas para obtener un sólido húmedo de clorhidrato hidrato de compuesto C85 (muestra B-3). La figura 14 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido húmedo obtenido. El sólido húmedo obtenido confirmó que era clorhidrato hidrato de compuesto C85.

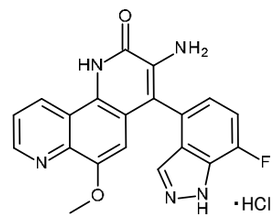
[1176]

Clorhidrato de compuesto c-263

Clorhidrato de 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-

metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 902]



(1) Preparación de clorhidrato de compuesto c-263

A 3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-263, 99,7 mg) en un recipiente de reacción, se añadió DMSO (0,50 ml) y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, se añadieron ácido clorhídrico 2 M (0,75 ml) y agua (0,25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió un sólido húmedo (muestra C-2 mencionada más abajo) de clorhidrato de compuesto c-263 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, un sólido se recolectó por filtración y se lavó con 2-propanol (0,50 ml). El sólido obtenido se secó al vacío durante la noche para obtener un sólido del compuesto del título (muestra C). La figura 15 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido obtenido. Un pico iónico correspondiente a m/z de HCl se detectó aproximadamente a 280 °C y el valor de la reducción en peso correspondía a la cantidad de una molécula de HCl por molécula de compuesto c-263. Como resultado de realizar el análisis cuantitativo de un ion cloruro por cromatografía líquida de ultraalto rendimiento, el valor cuantitativo era de 7,88 ± 1,43 %, que correspondía a clorhidrato. De esta manera, el sólido obtenido confirmó que era clorhidrato de compuesto c-263.

[1177]

(2) Preparación de la muestra C-1

A 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-263, 25,3 mg) en un recipiente de reacción, ácido clorhídrico 2 M (0,035 ml) y DMSO (0,10 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 minuto. Posteriormente, DMSO (0,14 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Posteriormente, DMSO (0,14 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. La suspensión obtenida (0,045 ml) se liofilizó a -20 °C durante 3 días. Al producto liofilizado obtenido, agua (0,015 ml) se añadió y la mezcla se agitó revolviendo a temperatura ambiente durante 7 días para obtener un sólido de clorhidrato de compuesto c-263 (muestra C-1). La figura 16 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría-calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido obtenido. El sólido obtenido confirmó que era clorhidrato de compuesto c-263.

[1178]

(3) Preparación de la muestra C-2

A 3-amino-4-[7-fluoro-2-(oxan-2-il)indazol-4-il]-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto c-263, 30,0 mg) en un recipiente de reacción, DMSO (0,15 ml) se añadió y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, ácido clorhídrico 2 M (0,23 ml) y agua (0,075 ml) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. Un sólido húmedo (muestra C-1) de clorhidrato de compuesto c-263 se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, luego se filtró y se lavó con 2-propanol (0,15 ml). El resultante se secó al vacío durante la noche para obtener un sólido de clorhidrato de compuesto c-263 (muestra C-2). La figura 17 muestra resultados de medición

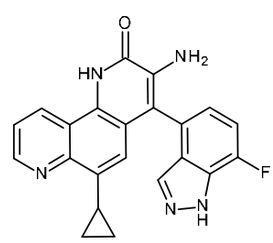
simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas del sólido obtenido. El sólido obtenido confirmó que era clorhidrato de compuesto c-263.

[1179]

Solvato del compuesto C84

Solvato de 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona

[Fórmula 903]



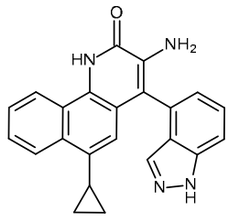

A 3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona (compuesto C84, aproximadamente 6,7 g) en un recipiente de reacción, DMSO (50 ml) se añadió y el compuesto se disolvió a temperatura ambiente. A esta solución, agua (50 ml) se añadió dos veces y la mezcla se filtró y se lavó con agua. El resultante se secó a presión reducida para obtener un solvato de compuesto C84 (muestra D). La figura 18 muestra resultados de medición simultánea de termogravimetría y análisis térmico diferencial del sólido obtenido. El sólido obtenido confirmó que era un solvato de compuesto C84.

[1180]

Solvato de 2-propanol de compuesto B49

Solvato de 3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona.2-propanol

[Fórmula 904]



A 3-amino-6-ciclopropil-4-(1H-indazol-4-il)-1H-benzo[h]quinolin-2-ona (compuesto B49, 31,2 mg), DMSO (0,312 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La suspensión obtenida (0,03 ml) se liofilizó a -20 °C durante 3 días. Al producto liofilizado obtenido, 2-propanol (0,015 ml) se añadió y la mezcla se agitó agitando a temperatura ambiente durante 14 días para obtener cristales de un solvato de 2-propanol del compuesto B49 (muestra E).

[1181]

Se confirmó que la muestra E era un solvato de 2-propanol mediante cristalografía de rayos X de monocristal. La estructura cristalina se muestra en la figura 19.

[1182]

Las muestras obtenidas como se ha descrito anteriormente se analizaron en las siguientes condiciones.

[1183]

La medición simultánea de termogravimetría y análisis térmico diferencial (TG-DTA) de la muestra A-2 y la muestra B-2 se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Aparato de medición: STA7200RV + AS-3T (fabricado por Hitachi High-Tech Corp.)

Rango de medición: 30 a 350 °C

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Atmósfera: Nitrógeno

Medición: La muestra se pesó en un recipiente de aluminio abierto y se cubrió con una malla, tras lo cual se procedió a la

medición.

[1184]

La medición simultánea de termogravimetría y análisis térmico diferencial (TG-DTA) de la muestra D se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Aparato de medición: STA7200RV + AS-3T (fabricado por Hitachi High-Tech Corp.)

Rango de medición: 30 a 380 °C

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Atmósfera: Nitrógeno

Medición: La muestra se pesó en un recipiente de aluminio abierto y se cubrió con una malla, tras lo cual se procedió a la medición.

[1185]

La medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas (TG-DSC-MS) de la muestra A, la muestra B y la muestra C se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Aparato de medición: STA449F1 Jupiter (fabricado por NETZSCH Japan K.K.) + JMS-Q1500GC (fabricado por JEOL Ltd.)

Rango de medición: 50 a 350 °C

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Atmósfera: Helio, 50 ml/min

Temperatura de la línea de transferencia: 300 °C

Temperatura de la fuente de iones: 250 °C

Método de ionización, voltaje y corriente: EI, 70 eV y 20 µA

Tensión EM relativa: +700 V

Modo de medición: Exploración (m/z 10-400)

Medición: La muestra se pesó con precisión en un platillo de aluminio abierto y, a continuación, se procedió a la medición.

[1186]

La medición simultánea de termogravimetría, calorimetría diferencial de barrido y espectrometría de masas (TG–DSC–MS) de la muestra A–1, la muestra B–3, la muestra C–1 y la muestra C–2 se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Aparato de medición: STA449F1 Jupiter (fabricado por NETZSCH Japan K.K.) + JMS–Q1500GC (fabricado por JEOL Ltd.)

Rango de medición: 50 a 350 °C

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Atmósfera: Helio, 50 ml/min

Temperatura de la línea de transferencia: 300 °C

Temperatura de la fuente de iones: 250 °C

Método de ionización, voltaje y corriente: EI, 70 eV y 20 µA

Tensión EM relativa: +700 V

Modo de medición: Exploración (m/z 10–400)

Medición: La muestra se filtró a través de una malla o un filtro sinterizado, se secó al vacío durante una noche y se colocó en una bandeja de aluminio abierta, tras lo cual se procedió a la medición.

[1187]

La cristalografía monocristalina de rayos X de la muestra E se realizó en las siguientes condiciones.

Aparato de medición: Rigaku XtaLAB Synergy Custom con un difractómetro VariMax Cu (fabricado por Rigaku Corp.)

Electrodo contra negativo: Cu

Tensión del tubo: 40 kV

Corriente del tubo: 30 mA

Temperatura: –180 °C

Medición: La medición se realizó utilizando una estrategia y un tiempo de exposición que se considera que producen manchas de

difracción suficientes para el análisis de la estructura.

Análisis de la estructura: Se utilizó el programa Olex2. La determinación inicial de la estructura se realizó mediante el método de fases intrínsecas (SHELXT-2018/2), y el refinamiento de la estructura se realizó mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa (SHELXL-2018/3).

[1188]

El análisis cuantitativo Cl de la muestra A mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Condición de análisis HPLC 1

Aparato de medición: UHPLC Nexera X3 de Shimadzu (fabricado por Shimadzu Corp.), detector de aerosoles cargados Corona Veo RS (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.)

Columna: Acclaim Trinity P1 3 µm, 2,1 x 100 mm (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.)

Detector: Detector de aerosoles cargados Corona Veo RS

Fase móvil: Solución de acetato de amonio 20 mM (pH = 6,6)/acetonitrilo = 55/45 (condición isocrática)

Fase de gradiente inverso: Acetonitrilo

Velocidad de flujo 0,3 ml/min

Volumen de inyección: 5 µl

Tiempo de análisis: 7 min

Temperatura de la columna 40 °C

Temperatura del CAD: 35 °C

Tratamiento de la muestra: Se pesó con precisión 1 mg de la muestra, se añadió 1 ml de una solución de metanol de ácido hipúrico 0,1 mg/ml y 1 ml de metanol, y se agitó la mezcla con vórtex para obtener una solución de muestra (concentración de la muestra: 0,5 mg/ml).

[1189]

El análisis cuantitativo Cl de la muestra B y la muestra C mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

Condición de análisis HPLC 2

Aparato de medición: Waters ACQUITY UPLC H-Class Plus (fabricado por Waters Corp.), Detector de aerosoles cargados Corona Veo RS (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.)

Columna: Acclaim Trinity P1 3 µm, 2,1 x 100 mm (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.)

Detector: Detector de aerosoles cargados Corona Veo RS

Fase móvil: Solución de acetato de amonio 20 mM (pH = 6,6)/acetonitrilo = 55/45 (condición isocrática)

Fase de gradiente inverso: Acetonitrilo

Velocidad de flujo 0,3 ml/min

Volumen de inyección: 5 µl

Tiempo de análisis: 7 min

Temperatura de la columna 40 °C

Temperatura del CAD: 35 °C

Tratamiento de la muestra: Se pesó con precisión 1 mg de la muestra, se añadió 1 ml de una solución de metanol de ácido hipúrico 0,1 mg/ml y 1 ml de metanol, y se agitó la mezcla con vórtex para obtener una solución de muestra (concentración de la muestra: 0,5 mg/ml).

[1190]

<Prueba farmacológica>

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de unión de cada compuesto de ejemplo al sitio de unión al ATP de MYT1 y ensayo de inhibición de la actividad quinasa de MYT1.

1. Material y método experimental

(1) Ensayo de unión al sitio de unión ATP de MYT1

Se evaluó la capacidad de unión de cada compuesto al sitio de unión del ATP de la proteína MYT1 quinasa. Se diluyó 5 veces el amortiguador de quinasa A (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc., PV3189) con agua Milli-Q, con lo que se preparó 1x amortiguador de quinasa. Usando 1x amortiguador de quinasa, la proteína MYT1 (fabricada por Carna Biosciences, Inc.) se diluyó a una concentración de 0,005 µM y el Anticuerpo Eu-Anti-GST se diluyó a una concentración de 1 µM. Además, el trazador de quinasa 178 (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc., PV5593) se diluyó a una concentración de 0,1 µM utilizando 1x amortiguador de quinasa. A una placa de 96 cavidades se añadieron 2,5 µl de un compuesto diluido con DMSO. A continuación, se añadieron 5 µl de una solución en la que se mezclaron la proteína MYT1 y el anticuerpo Eu-GST diluido anteriormente en una proporción de 1:1, y 2,5 µl del trazador de quinasa 178 diluido anteriormente. La mezcla se mezcló bien y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se detectaron las longitudes de onda de fluorescencia de 665 nm y 615 nm generadas por irradiación con luz de excitación de 340 nm utilizando Envision (fabricado por PerkinElmer). La proporción de trazador unido a la proteína MYT1 se calculó para cada condición dividiendo la intensidad a la longitud de onda de fluorescencia de 665 nm por la intensidad a la longitud de onda de fluorescencia de 615 nm. La tasa de inhibición de cada compuesto añadido a cada concentración se calculó estableciendo la señal cuando no se añadía el compuesto como 100 % y la señal cuando no se añadía la proteína MYT1 como 0 %, y los resultados del cálculo de $IC_{50}$ se mostraron en las tablas 3-1 a 3-5. Cuando el compuesto exhibe una $IC_{50}$ de 10 µM o menos, se puede determinar que el compuesto tiene actividad de unión al sitio de

unión del ATP de la proteína MYT1.

[1191]

(2) Prueba de inhibición de la actividad de la quinasa MYT1

La capacidad inhibidora de la actividad quinasa MYT1 de cada compuesto se evaluó analizando el nivel de fosforilación de Y15 de la proteína CDK1 causada por la proteína MYT1, mediante ELISA. Se utilizó el kit de ensayo de quinasas/cribado de inhibidores de CycLex Wee1 ver. 3 (fabricado por MBL, CY-1172V3). Utilizando amortiguador de quinasa, se prepararon 10 µl de 5 nM de proteína MYT1 (fabricada por Carna Biosciences, Inc.). Además, se prepararon 30 µl de 83,3 µM de ATP utilizando amortiguador de quinasa. Además, se diluyeron 10 µl de cada compuesto a cada concentración utilizando amortiguador de quinasa. Se añadieron 30 µl de ATP a la placa del kit y, a continuación, 10 µl de cada compuesto. Además, se añadieron 10 µl de la solución diluida de proteína MYT1, y luego se mezcló la mezcla, que se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. La solución de reacción se retiró de cada cavidad, y cada cavidad se lavó utilizando amortiguador de Lavado. Después de eliminar el amortiguador de lavado, se añadieron 100 µl de anticuerpo antifosfotirosina conjugado con HRP a cada cavidad, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, se retiró la solución de reacción de cada cavidad y se lavó cada cavidad con amortiguador de lavado. Una vez eliminado el amortiguador de lavado, se añadieron 100 µl de reactivo de sustrato a cada cavidad, que se dejó reposar a temperatura ambiente durante 8 minutos. A continuación, se añadieron 100 µl de solución de parada (ácido sulfúrico 1 N) a cada cavidad de acuerdo con el manual. Las absorbancias a 450 nm y 590 nm se midieron con Envision (fabricado por PerkinElmer). El nivel de fosforilación de la proteína CDK1 se evaluó en cada cavidad restando la absorbancia a

590 nm de la absorbancia a 450 nm. La tasa de inhibición de cada compuesto añadido a cada concentración se calculó estableciendo la señal cuando no se añadía el compuesto como 100 % y la señal cuando no se añadía la proteína MYT1 como 0 %, y los resultados del cálculo de $IC_{50}$ se mostraron en la tabla 4. Cuando el compuesto exhibe un $IC_{50}$ de 10 µM o menos, se puede determinar que el compuesto exhibe inhibición de la actividad quinasa de la proteína MYT1.

[1192]

[Tabla 3-1]

| Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (µM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (µM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (µM) |
|---|---|---|---|---|---|
| A1 | 0,029 | A41 | 0,14 | B11 | 0,030 |
| A2 | 0,0093 | A42 | 0,45 | B12 | 0,020 |
| A3 | 0,0085 | A43 | 0,048 | B13 | 0,085 |
| A4 | 0,0038 | A44 | 5,0 | B14 | 0,018 |
| A5 | 0,0018 | A45 | 5,0 | B15 | 0,0086 |
| A6 | 0,0030 | A46 | 5,9 | B16 | 0,046 |
| A7 | 0,0044 | A47 | 3,3 | B17 | 0,015 |
| A8 | 0,023 | A48 | 5,3 | B18 | 0,023 |
| A9 | 0,0039 | A49 | 0,79 | B19 | 0,022 |
| A10 | 0,0043 | A50 | 5,8 | B20 | 0,042 |
| A11 | 0,0039 | A51 | 2,7 | B21 | 0,020 |
| A12 | 0,0026 | A52 | 4,4 | B22 | 0,011 |
| A13 | 0,018 | A53 | 0,98 | B23 | 0,0083 |
| A14 | 0,0021 | A55 | 0,48 | B24 | 0,016 |
| A15 | 0,013 | A56 | 0,058 | B25 | 0,024 |
| A16 | 0,0050 | A57 | 0,013 | B26 | 0,010 |
| A17 | 0,027 | A58 | 0,36 | B27 | 0,0073 |
| A18 | 0,087 | A59 | 0,0058 | B28 | 0,022 |
| A19 | 0,60 | A60 | 0,0070 | B29 | 0,0092 |
| A20 | 0,012 | A61 | 0,14 | B30 | 0,015 |
| A21 | 0,020 | A62 | 3,9 | B31 | 0,019 |
| A22 | 0,27 | A63 | 0,71 | B32 | 0,0030 |
| A23 | 0,034 | A65 | 0,19 | B33 | 2,6 |
| A24 | 0,11 | A66 | 0,38 | B34 | 0,033 |
| A25 | 0,045 | A67 | 0,13 | B35 | 0,0037 |
| A26 | 0,011 | A68 | 8,0 | B36 | 0,014 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| A27 | 0,040 | A69 | 2,5 | B37 | 0,0060 |
| A28 | 0,047 | A70 | 6,2 | B38 | 0,0046 |
| A29 | 0,029 | A71 | 1,4 | B39 | 0,010 |
| A30 | 0,043 | A72 | 0,096 | B40 | 0,013 |
| A31 | 0,0076 | B1 | 5,6 | B41 | 0,014 |
| A32 | 0,016 | B2 | 0,022 | B42 | 0,25 |
| A33 | 0,013 | B3 | 0,0073 | B43 | 0,015 |
| A34 | 0,026 | B4 | 0,027 | B44 | 0,014 |
| A35 | 0,019 | B5 | 0,42 | B45 | 0,033 |
| A36 | 0,018 | B6 | 0,0070 | B46 | 0,0063 |
| A37 | 0,0056 | B7 | 0,0060 | B47 | 0,010 |
| A38 | 0,020 | B8 | 0,012 | B48 | 0,018 |
| A39 | 0,023 | B9 | 0,12 | B49 | 0,0062 |
| A40 | 0,0086 | B10 | 0,036 | B50 | 0,75 |

[1193]

[Tabla 3-2]

| Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| C1 | 0,0020 | C41 | 0,0061 | C81 | 0,049 |
| C2 | 1,1 | C42 | 0,0027 | C82 | 0,011 |
| C3 | 0,0036 | C43 | 0,019 | C83 | 0,0024 |
| C4 | 0,0013 | C44 | 0,0051 | C84 | 0,0023 |
| C5 | 0,0014 | C45 | 0,0036 | C85 | 0,0025 |
| C6 | 0,0010 | C46 | 0,0029 | C86 | 0,0046 |
| C7 | 0,0012 | C47 | 0,0040 | C87 | 0,018 |
| C8 | 0,0016 | C48 | 0,010 | C88 | 0,0044 |
| C9 | 0,0032 | C49 | 0,0017 | C89 | 0,0039 |
| C10 | 0,0023 | C50 | 0,0040 | C90 | 0,014 |
| C11 | 0,0014 | C51 | 0,0017 | C91 | 0,010 |
| C12 | 0,0022 | C52 | 0,0026 | C92 | 0,019 |
| C13 | 0,0014 | C53 | 0,0042 | C93 | 0,032 |
| C14 | 0,0025 | C54 | 0,0014 | C94 | 0,0084 |
| C15 | 0,0026 | C55 | 0,00092 | C95 | 0,0087 |
| C16 | 0,0011 | C56 | 0,0017 | C96 | 0,0053 |
| C17 | 0,0045 | C57 | 0,0025 | C97 | 0,022 |
| C18 | 0,0020 | C58 | 0,0015 | C98 | 0,0028 |
| C19 | 0,0022 | C59 | 0,0053 | C99 | 0,021 |
| C20 | 0,0036 | C60 | 0,00085 | C100 | 0,0015 |
| C21 | 0,0028 | C61 | 0,0017 | C101 | 0,0061 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C22 | 0,0079 | C62 | 0,0016 | C102 | 0,0038 |
| C23 | 0,0050 | C63 | 0,0011 | C103 | 0,0043 |
| C24 | 0,0065 | C64 | 0,0074 | C104 | 0,0034 |
| C25 | 0,0028 | C65 | 0,0032 | C105 | 0,0050 |
| C26 | 0,0023 | C66 | 0,0049 | C106 | 0,0027 |
| C27 | 0,0044 | C67 | 0,0024 | C107 | 0,0081 |
| C28 | 0,0018 | C68 | 0,0014 | C108 | 0,037 |
| C29 | 0,0033 | C69 | 0,0020 | C109 | 0,0046 |
| C30 | 0,0058 | C70 | 0,0011 | C110 | 0,014 |
| C31 | 0,0043 | C71 | 0,0017 | C111 | 0,0049 |
| C32 | 0,0035 | C72 | 0,0062 | C112 | 0,078 |
| C33 | 0,0035 | C73 | <0,014 | C113 | 0,0046 |
| C34 | 0,0037 | C74 | 0,00083 | C114 | 0,0020 |
| C35 | 0,0044 | C75 | 0,0019 | C115 | 0,0037 |
| C36 | 0,0042 | C76 | 0,0015 | C116 | 0,0027 |
| C37 | 0,0039 | C77 | 0,0085 | C117 | 0,0035 |
| C38 | 0,0057 | C78 | 0,0031 | C118 | 0,0023 |
| C39 | 0,0065 | C79 | 0,011 | C119 | 0,0022 |
| C40 | 0,0040 | C80 | 0,10 | C120 | 0,0029 |

[1194]

[Tabla 3-3]

| Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| C121 | 0,0030 | C161 | 0,0086 | C202 | 0,0077 |
| C122 | 0,0045 | C162 | 0,012 | C203 | 0,017 |
| C123 | 0,0034 | C163 | 0,024 | C204 | 0,010 |
| C124 | 0,0034 | C164 | 0,0086 | C205 | 0,0034 |
| C125 | 0,0059 | C165 | 0,0071 | C206 | 0,0041 |
| C126 | 0,0047 | C166 | 0,0029 | C207 | 0,0010 |
| C127 | 0,0015 | C167 | 0,046 | C208 | 0,0021 |
| C128 | 0,0058 | C168 | 0,054 | C209 | 0,0015 |
| C129 | 0,0033 | C169 | 0,086 | C210 | 0,0013 |
| C130 | 0,0037 | C170 | 0,0033 | C211 | 0,00087 |
| C131 | 0,033 | C171 | 0,0022 | C212 | 0,0012 |
| C132 | 0,011 | C173 | 0,095 | C213 | 0,00083 |
| C133 | 0,0017 | C174 | 0,14 | C214 | 0,0017 |
| C134 | 0,0036 | C175 | 0,016 | C215 | 0,0024 |
| C135 | 0,0023 | C176 | 0,0021 | D1 | 0,0090 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C136 | 0,0034 | C177 | 0,0021 | D2 | 0,0040 |
| C137 | 0,0047 | C178 | 0,0023 | D3 | 0,0046 |
| C138 | 0,0020 | C179 | 0,00084 | D4 | 0,015 |
| C139 | 0,0033 | C180 | 0,041 | D5 | 0,0064 |
| C140 | 0,0017 | C181 | 0,023 | D6 | 0,0021 |
| C141 | 0,0049 | C182 | 0,0055 | D7 | 0,015 |
| C142 | 0,018 | C183 | 0,11 | D8 | 0,010 |
| C143 | 0,0027 | C184 | 0,010 | D9 | 0,022 |
| C144 | 0,0070 | C185 | 0,0028 | D10 | 0,0039 |
| C145 | 0,0031 | C186 | 0,0068 | D11 | 0,020 |
| C146 | 0,0034 | C187 | 0,020 | D12 | 0,049 |
| C147 | 0,0052 | C188 | 0,0041 | D13 | 0,025 |
| C148 | 0,0041 | C189 | 0,018 | D14 | 0,033 |
| C149 | 0,38 | C190 | 0,0025 | D15 | 0,069 |
| C150 | 0,0019 | C191 | 0,0060 | D16 | 0,0027 |
| C151 | 0,010 | C192 | 0,0037 | D17 | 0,0031 |
| C152 | 0,0040 | C193 | 0,0017 | D18 | 0,00025 |
| C153 | 0,0044 | C194 | 0,0016 | D19 | 0,022 |
| C154 | 0,0033 | C195 | 0,0023 | D20 | 0,0070 |
| C155 | 0,0023 | C196 | 0,0036 | D21 | 0,0038 |
| C156 | 0,0021 | C197 | 0,020 | D22 | 0,0029 |
| C157 | 0,31 | C198 | 0,0031 | D23 | 0,0064 |
| C158 | 0,0019 | C199 | 0,0038 | D24 | 0,0069 |
| C159 | 0,0023 | C200 | 0,0024 | D25 | 0,0078 |
| C160 | 0,0025 | C201 | 0,0057 | D26 | 0,0033 |

[1195]

[Tabla 3-4]

| Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| D27 | 0,00053 | G12 | 0,00095 | M1 | 0,010 |
| D28 | 0,0017 | G13 | 0,00049 | M2 | 0,014 |
| D29 | 0,0057 | G14 | 0,00069 | M3 | 0,099 |
| D30 | 0,0029 | G15 | 0,0016 | M4 | 0,019 |
| E1 | 1,1 | G16 | 0,00091 | N1 | 0,0053 |
| E2 | 0,84 | G17 | 0,00085 | N2 | 0,0033 |
| F1 | 0,012 | G18 | 0,00079 | O1 | 0,0011 |
| F2 | 0,0016 | H1 | 0,0062 | P1 | 0,0018 |
| F3 | 0,0040 | H2 | 0,0018 | P2 | 0,013 |
| F4 | 0,022 | H3 | 0,0027 | P3 | 0,012 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| F5 | 0,0033 | I1 | 0,033 | P4 | 0,0061 |
| F6 | 0,0093 | I2 | 0,016 | P5 | 0,0039 |
| G1 | 0,016 | I3 | 0,0080 | Q1 | 0,0093 |
| G2 | 0,27 | J1 | 0,0073 | R1 | 0,0034 |
| G3 | 0,0079 | J2 | 0,0031 | S1 | 0,37 |
| G4 | 0,0032 | J3 | 0,0035 | T1 | 0,0049 |
| G5 | 0,0093 | K1 | 0,0017 | T2 | 0,0076 |
| G6 | 0,0074 | K2 | 0,0012 | T3 | 0,0061 |
| G7 | 0,0025 | K3 | 0,050 | T4 | 0,0032 |
| G8 | 0,0014 | K4 | 0,0027 | T5 | 0,0035 |
| G9 | 0,0044 | L1 | 0,0030 | T6 | 0,0022 |
| G10 | 0,0022 | L2 | 0,0018 | | |
| G11 | 0,0025 | L3 | 0,0023 | | |

[1196]

[Tabla 3-5]

| Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) | Número de compuesto | $IC_{50}$ de unión (μM) |
|---|---|---|---|
| C216 | 0,0034 | C221 | 0,00072 |
| C217 | 0,0018 | C222 | 0,0014 |
| C218 | 0,00043 | C223 | 0,75 |
| C219 | 0,0021 | C224 | 3,0 |
| C220 | 0,0041 | C225 | 1,0 |

[1197]

[Tabla 4]

| Número de compuesto | ELISA $IC_{50}$ (μM) | Número de compuesto | ELISA $IC_{50}$ (μM) | Número de compuesto | ELISA $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| A27 | 0,00052 | C1 | <0,00017 | C136 | 0,0083 |
| A30 | 0,00071 | C4 | 0,00015 | C137 | 0,0077 |
| A56 | 0,0011 | C8 | 0,00030 | C138 | <0,0046 |
| A57 | 0,00061 | C13 | 0,00015 | C139 | 0,019 |
| A59 | 0,00060 | C64 | 0,00020 | C140 | <0,0046 |
| A60 | 0,00055 | C65 | 0,000083 | C141 | 0,011 |
| A61 | 0,0050 | C67 | 0,00010 | C143 | 0,00020 |
| B2 | 0,0040 | C69 | 0,00010 | C144 | 0,00032 |
| B3 | 0,00052 | C76 | 0,000092 | C146 | 0,016 |
| B7 | 0,0057 | C78 | <0,00017 | C155 | <0,0046 |
| B22 | 0,00025 | C79 | 0,00030 | C156 | 0,0062 |
| B23 | 0,00026 | C83 | 0,00020 | C184 | <0,0046 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| B24 | 0,00062 | C84 | 0,00025 | C185 | 0,00031 |
| B26 | 0,00037 | C85 | 0,00019 | C186 | 0,0039 |
| B27 | 0,00021 | C86 | <0,00017 | C190 | 0,00034 |
| B31 | 0,00032 | C88 | <0,00017 | C195 | 0,00024 |
| B32 | 0,00026 | C90 | 0,00042 | C200 | 0,0070 |
| B34 | 0,00086 | C91 | 0,0011 | D1 | 0,017 |
| B35 | 0,00044 | C92 | 0,0017 | D2 | 0,015 |
| B37 | 0,00075 | C98 | <0,0046 | G16 | 0,000086 |
| B46 | 0,0064 | C100 | 0,0055 | P1 | 0,00022 |
| B47 | 0,0011 | C101 | 0,0071 | P4 | 0,0059 |
| B48 | 0,0025 | C102 | <0,0046 | Q1 | 0,00083 |
| B49 | 0,0064 | C134 | 0,0076 | | |
| B50 | 0,21 | C135 | <0,0046 | | |

[1198]

2. Resultados

Las tablas 3-1 a 3-5 sugerían que cada compuesto evaluado en el ensayo de unión al sitio de unión al ATP de MYT1 exhibía una $IC_{50}$ de 10 μM o menos y tenía capacidad de unión al sitio de unión al ATP de MYT1. Además, la tabla 4 sugería que todos los compuestos evaluados en el ensayo de inhibición de la actividad quinasa de MYT1 exhibían $IC_{50}$ de 10 μM o menos y eran compuestos con capacidad inhibidora de la actividad quinasa de MYT1, es decir, inhibidores de MYT1.

[1199]

Ejemplo de prueba 2: Prueba de actividad citotóxica para la combinación de pemetrexed y cada compuesto de ejemplo

1. Material y método experimental

(1) Línea celular

En la evaluación de la presente invención se utilizó LU65 (recibida del banco de tejidos humanos (JCRB Cell Bank)). LU65 es una línea celular de cáncer de pulmón que tiene una mutación de deleción truncada de S82* en el gen RB1 (ver Nature. 2019 mayo; 569(7757): 503-508. (Literatura no relacionada con patentes 22)),

en la que la función de RB1 está disminuida. El cultivo celular se llevó a cabo utilizando RPMI-1640 (fabricado por SIGMA) que contenía un 10 % de FBS (fabricado por SIGMA).

[1200]

(2) Ensayo de citotoxicidad con pemetrexed tras la adición de cada compuesto de ejemplo.

Cada pemetrexed (fabricado por Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.) y cada compuesto de ejemplo de cada concentración se diluyeron utilizando una solución de DMSO, y se añadieron 0,04 µl de cada una de las series de dilución y DMSO a cada cavidad de la placa de cultivo celular utilizando Echo 555 Liquid Handler (fabricado por Beckman Coulter Inc.). Se añadieron 1000 células LU65 (40 µl) a cada cavidad, que se cultivaron a 37 °C en una incubadora con un 5 % de $CO_2$ durante 7 días. Se midió el nivel de ATP intracelular, que es un marcador de supervivencia celular, y se utilizó para controlar el número de células. Tras el cultivo, se añadieron 20 µl de CellTiter-Glo (marca registrada) 2.0 (fabricado por Promega) a cada cavidad, y se midió la intensidad de emisión utilizando el lector de placas multimodo EnVision (marca registrada) Xcite (fabricado por PerkinElmer). La tasa de supervivencia celular en cada condición se calculó estableciendo como 100 % el valor obtenido restando la luminiscencia de la cavidad sin sembrar células de la luminiscencia de la cavidad con adición de DMSO, y calculando la proporción de un valor obtenido restando la luminiscencia de la cavidad sin sembrar células de la luminiscencia detectada en cada cavidad.

Además, la actividad citotóxica en cada condición se calculó restando la tasa de supervivencia en una combinación de pemetrexed de cada concentración de tratamiento y cada compuesto de ejemplo de cada concentración de tratamiento, del 100 %. Además, la

puntuación de Bliss basada en la independencia de Bliss (ver PLoS Comput Biol., 20 de mayo de 2019; 15(5): e1006752. (Literatura no relacionada con patentes 23)), que era un índice del efecto de combinación en cada combinación de pemetrexed de cada concentración y cada compuesto de ejemplo de cada concentración, se calculó en función de la actividad citotóxica de cada cavidad sin compuesto de ejemplo de cada concentración de pemetrexed y la actividad citotóxica de cada cavidad sin pemetrexed de cada concentración de compuesto de ejemplo, y el valor máximo de la puntuación de Bliss y las concentraciones de pemetrexed y cada compuesto de ejemplo que presentaban el valor máximo se establecieron en las tablas 5-1 a 5-2. Además, la puntuación HSA (ver PLoS Comput Biol., 20 de mayo de 2019; 15(5): e1006752. (Literatura no relacionada con patentes 23)), que era un índice del efecto de combinación diferente de la independencia de Bliss, también se calculó, y el valor máximo de la puntuación HSA y las concentraciones de pemetrexed y cada compuesto de ejemplo que presentaba el valor máximo se establecieron en las tablas 5-1 a 5-2. Cuando tanto el valor máximo de la puntuación Bliss como el valor máximo de la puntuación HSA muestran un 10 % o más, se puede determinar que el compuesto tiene el efecto de combinación.

[1201]

[Tabla 5-1]

| Número de compuesto | Concentración de inhibidor de MYT1 (μM) | Concentración de pemetrexed (μM) | Puntuación de Bliss (Max) | Puntuación de HSA (MAX) |
|---|---|---|---|---|
| A12 | 0,63 | 0,039 | | 70 % |
| A12 | 0,63 | 0,020 | 61 % | |
| A59 | 2,50 | 0,039 | | 58 % |
| A59 | 2,50 | 0,020 | 55 % | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| B3 | 2,50 | 0,039 | 78 % | 77 % |
| B22 | 0,16 | 0,039 | 56 % | 64 % |
| B23 | 0,63 | 0,039 | 58 % | 63 % |
| B24 | 0,16 | 0,078 | 52 % | 60 % |
| B32 | 0,63 | 0,039 | 52 % | 63 % |
| B35 | 2,50 | 0,039 | 61 % | 70 % |
| B37 | 0,16 | 0,039 | 31 % | 34 % |
| B46 | 2,50 | 0,039 | 52 % | 65 % |
| B47 | 0,63 | 0,039 | 54 % | 62 % |
| B48 | 0,63 | 0,039 | 66 % | 70 % |
| B49 | 0,63 | 0,020 | 86 % | 84 % |
| C1 | 0,63 | 0,039 | 59 % | 71 % |
| C4 | 0,16 | 0,020 | 61 % | 62 % |
| C8 | 0,16 | 0,039 | 68 % | 78 % |
| C13 | 0,16 | 0,039 | 62 % | 66 % |
| C64 | 0,63 | 0,039 | 45 % | 54 % |
| C65 | 0,16 | 0,039 | 53 % | 58 % |
| C67 | 0,16 | 0,039 | 77 % | 79 % |
| C69 | 0,16 | 0,078 | 66 % | 69 % |
| C76 | 0,16 | 0,078 | 68 % | 67 % |
| C78 | 0,63 | 0,039 | 53 % | 66 % |
| C83 | 0,63 | 0,039 | 54 % | 66 % |
| C84 | 0,16 | 0,039 | | 70 % |
| C84 | 0,16 | 0,020 | 68 % | |
| C85 | 0,16 | 0,039 | 59 % | 58 % |
| C86 | 0,16 | 0,039 | 67 % | 71 % |
| C88 | 0,16 | 0,039 | 53 % | 61 % |
| C90 | 0,63 | 0,039 | 50 % | 60 % |
| C91 | 0,16 | 0,039 | | 61 % |
| C91 | 0,16 | 0,020 | 59 % | |
| C92 | 0,16 | 0,078 | 56 % | 68 % |
| C98 | 0,16 | 0,078 | 46 % | 53 % |
| C100 | 0,039 | 0,039 | | 50 % |
| C100 | 0,039 | 0,020 | 46 % | |
| C101 | 0,63 | 0,039 | 46 % | 64 % |

[1202]

[Tabla 5-2]

| Número de compuesto | Concentración de inhibidor de MYT1 (µM) | Concentración de pemetrexed (µM) | Puntuación de Bliss (Max) | Puntuación de HSA (MAX) |
|---|---|---|---|---|
| C102 | 0,16 | 0,039 | 36 % | 49 % |
| C134 | 0,039 | 0,039 | 49 % | 60 % |
| C135 | 0,16 | 0,039 | | 58 % |
| C135 | 0,16 | 0,020 | 48 % | |
| C136 | 0,16 | 0,020 | 45 % | 57 % |
| C137 | 0,039 | 0,020 | 45 % | 56 % |
| C138 | 0,039 | 0,039 | 73 % | 73 % |
| C139 | 0,16 | 0,039 | | 54 % |
| C139 | 0,039 | 0,039 | 46 % | |
| C140 | 0,16 | 0,039 | 73 % | 76 % |
| C141 | 0,63 | 0,039 | 78 % | 72 % |
| C143 | 0,16 | 0,039 | 50 % | 67 % |
| C144 | 0,63 | 0,039 | 39 % | 47 % |
| C146 | 0,63 | 0,039 | 44 % | 44 % |
| C155 | 0,63 | 0,039 | | 61 % |
| C155 | 0,16 | 0,039 | 47 % | |
| C156 | 0,16 | 0,039 | 51 % | 59 % |
| C185 | 0,63 | 0,020 | 55 % | 68 % |
| C190 | 0,63 | 0,039 | 48 % | 66 % |
| C195 | 0,16 | 0,039 | 52 % | 65 % |
| C200 | 0,16 | 0,020 | 44 % | 56 % |
| D2 | 0,63 | 0,039 | 42 % | 51 % |
| F2 | 0,63 | 0,020 | 86 % | 83 % |
| G16 | 0,16 | 0,078 | 50 % | 58 % |
| H3 | 0,16 | 0,039 | | 61 % |
| H3 | 0,16 | 0,020 | 61 % | |
| K4 | 0,16 | 0,039 | | 66 % |
| K4 | 0,039 | 0,039 | 56 % | |
| L3 | 0,16 | 0,039 | | 61 % |
| L3 | 0,16 | 0,020 | 51 % | |
| M4 | 2,50 | 0,039 | | 60 % |
| M4 | 0,63 | 0,039 | 51 % | |
| N2 | 0,63 | 0,039 | | 57 % |
| N2 | 0,63 | 0,020 | 50 % | |
| O1 | 0,63 | 0,039 | | 44 % |
| O1 | 0,63 | 0,020 | 37 % | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| P1 | 0,16 | 0,020 | 49 % | 55 % |
| P4 | 0,16 | 0,039 | 56 % | 67 % |
| Q1 | 0,63 | 0,020 | 52 % | 58 % |

[1203]

2. Resultados

Las figuras 1 a 8 y las tablas 5-1 a 5-2 sugerían que tanto el valor máximo de la puntuación Bliss como el valor máximo de la puntuación HSA de todos los compuestos de ejemplo evaluados en el ensayo de citotoxicidad con pemetrexed tras la adición de cada compuesto de ejemplo exhibían 10 % o más, y estos compuestos de ejemplo inhibían la función de MYT1 en las células y exhibían el efecto de combinación con pemetrexed.

[Aplicabilidad industrial]

[1204]

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una nueva actividad inhibidora de MYT1 o una de sus sales o solvatos. Además, la presente invención proporciona un medicamento útil para el tratamiento y prevención del cáncer.

[Listado de secuencias]

LISTADO DE SECUENCIAS

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>

<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN" "ST26SequenceListing_V1_3.dtd">

<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="FP24-0098-00WO-CGS_Sequence Listing.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-02-06">

<ApplicantFileReference>4672WO00</ApplicantFileReference>

<EarliestPriorityApplicationIdentification>

<IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>

<ApplicationNumberText>2023-029673</ApplicationNumberText>

<FilingDate>2023-02-28</FilingDate>

</EarliestPriorityApplicationIdentification>

<ApplicantName languageCode="ja">中外製薬株式会社</ApplicantName>

<ApplicantNameLatin>CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA</ApplicantNameLatin>

<InventionTitle languageCode="ja">ＭＹＴ１阻害活性を有する含窒素複素環化合物</InventionTitle>

<InventionTitle languageCode="en">NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING MYT1 INHIBITORY ACTIVITY</InventionTitle>

<SequenceTotalQuantity>2</SequenceTotalQuantity>

<SequenceData sequenceIDNumber="1">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>2787</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..2787</INSDFeature_location>

<INSDFeature_quals>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q2">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_quals>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>atgccgcccaaaacccccgaaaaacggccgccaccgccgcc
gctgccgccgcggaacccccggcaccgccgccgccgccccctcctgaggaggacccagagcagga
cagcggcccggaggacctgcctctcgtcaggcttgagtttgaagaaacagaagaacctgatttta
ctgcattatgtcagaaattaaagataccagatcatgtcagagagagagcttggttaacttgggag
aaagtttcatctgtggatggagtattgggaggttatattcaaaagaaaaaggaactgtggggaat
ctgtatctttattgcagcagttgacctagatgagatgtcgttcacttttactgagctacagaaaa
acatagaaatcagtgtccataaattctttaacttactaaaagaaattgataccagtaccaaagtt
gataatgctatgtcaagactgttgaagaagtatgatgtattgtttgcactcttcagcaaattgga
aaggacatgtgaacttatatatttgacacaacccagcagttcgatatctactgaaataaattctg
cattggtgctaaaagtttcttggatcacatttttattagctaaaggggaagtattacaaatggaa
gatgatctggtgatttcatttcagttaatgctatgtgtccttgactattttattaaactctcacc
tcccatgttgctcaaagaaccatataaaacagctgttatacccattaatggttcacctcgaacac
ccaggcgaggtcagaacaggagtgcacggatagcaaaacaactagaaaatgatacaagaattatt
gaagttctctgtaaagaacatgaatgtaatatagatgaggtgaaaaatgtttatttcaaaaattt
tataccttttatgaattctcttggacttgtaacatctaatggacttccagaggttgaaaatcttt

ctaaacgatacgaagaaatttatcttaaaaataaagatctagatgcaagattatttttggatcat

gataaaactcttcagactgattctatagacagttttgaaacacagagaacaccacgaaaaagtaa

ccttgatgaagaggtgaatgtaattcctccacacactccagttaggactgttatgaacactatcc

aacaattaatgatgattttaaattcagcaagtgatcaaccttcagaaaatctgatttcctatttt

aacaactgcacagtgaatccaaaagaaagtatactgaaaagagtgaaggatataggatacatctt

taaagagaaatttgctaaagctgtgggacagggttgtgtcgaaattggatcacagcgatacaaac

ttggagttcgcttgtattaccgagtaatggaatccatgcttaaatcagaagaagaacgattatcc

attcaaaatttagcaaacttctgaatgacaacatttttcatatgtctttattggcgtgcgctct

tgaggttgtaatggccacatatagcagaagtacatctcagaatcttgattctggaacagatttgt

ctttcccatggattctgaatgtgcttaatttaaaagcctttgatttttacaaagtgatcgaaagt

tttatcaaagcagaaggcaacttgacaagagaaatgataaaacatttagaacgatgtgaacatcg

aatcatggaatcccttgcatggctctcagattcacctttatttgatcttattaaacaatcaaagg

accgagaaggaccaactgatcaccttgaatctgcttgtcctcttaatcttcctctccagaataat

cacactgcagcagatatgtatctttctcctgtaagatctccaaagaaaaaaggttcaactacgcg

tgtaaattctactgcaaatgcagagacacaagcaacctcagccttccagacccagaagccattga

aatctacctctctttcactgttttataaaaaagtgtatcggctagcctatctccggctaaataca

ctttgtgaacgccttctgtctgagcacccagaattagaacatatcatctggacccttttccagca

caccctgcagaatgagtatgaactcatgagagacaggcatttggaccaaattatgatgtgttcca

tgtatggcatatgcaaagtgaagaatatagaccttaaattcaaaatcattgtaacagcatacaag

gatcttcctcatgctgttcaggagacattcaaacgtgttttgatcaaagaagaggagtatgattc

tattatagtattctataactcggtcttcatgcagagactgaaaacaaatattttgcagtatgctt

ccaccaggccccctaccttgtcaccaatacctcacattcctcgaagcccttacaagtttcctagt

tcacccttacggattcctggagggaacatctatatttcacccctgaagagtccatataaaatttc

agaaggtctgccaacaccaacaaaaatgactccaagatcaagaatcttagtatcaattggtgaat

cattcgggacttctgagaagttccagaaaataaatcagatggtatgtaacagcgaccgtgtgctc

aaaagaagtgctgaaggaagcaaccctcctaaaccactgaaaaaactacgctttgatattgaagg

atcagatgaagcagatggaagtaaacatctcccaggagagtccaaatttcagcagaaactggcag

aaatgacttctactcgaacacgaatgcaaaagcagaaaatgaatgatagcatggatacctcaaac

aaggaagagaaatga</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="2">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>928</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..928</INSDFeature_location>

<INSDFeature_quals>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q4">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_quals>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MPPKTPRKTAATAAAAAAEPPAPPPPPPPEEDPEQDSGPEDL
PLVRLEFEETEEPDFTALCQKLKIPDHVRERAWLTWEKVSSVDGVLGGYIQKKKELWGICIFIAA
VDLDEMSFTFTELQKNIEISVHKFFNLLKEIDTSTKVDNAMSRLLKKYDVLFALFSKLERTCELI
YLTQPSSSISTEINSALVLKVSWITFLLAKGEVLQMEDDLVISFQLMLCVLDYFIKLSPPMLLKE
PYKTAVIPINGSPRTPRRGQNRSARIAKQLENDTRIIEVLCKEHECNIDEVKNVYFKNFIPFMNS
LGLVTSNGLPEVENLSKRYEEIYLKNKDLDARLFLDHDKTLQTDSIDSFETQRTPRKSNLDEEVN
VIPPHTPVRTVMNTIQQLMMILNSASDQPSENLISYFNNCTVNPKESILKRVKDIGYIFKEKFAK
AVGQGCVEIGSQRYKLGVRLYYRVMESMLKSEEERLSIQNFSKLLNDNIFHMSLLACALEVVMAT

YSRSTSQNLDSGTDLSFPWILNVLNLKAFDFYKVIESFIKAEGNLTREMIKHLERCEHRIMESLA

WLSDSPLFDLIKQSKDREGPTDHLESACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTRVNSTAN

AETQATSAFQTQKPLKSTSLSLFYKKVYRLAYLRLNTLCERLLSEHPELEHIIWTLFQHTLQNEY

ELMRDRHLDQIMMCSMYGICKVKNIDLKFKIIVTAYKDLPHAVQETFKRVLIKEEEYDSIIVFYN

SVFMQRLKTNILQYASTRPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLRIPGGNIYISPLKSPYKISEGLPTP

TKMTPRSRILVSIGESFGTSEKFQKINQMVCNSDRVLKRSAEGSNPPKPLKKLRFDIEGSDEADG

SKHLPGESKFQQKLAEMTSTRTRMQKQKMNDSMDTSNKEEK</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

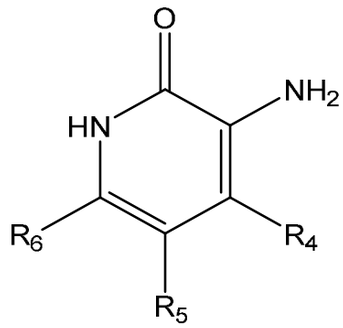
</ST26SequenceListing>

**REIVINDICACIONES**

[Reivindicación 1]

Un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórmula 1]




(1)

en donde

$R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

$R_5$ y $R_6$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo D opcionalmente sustituido;

el Anillo D se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$); y

dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido;

o una de sus sales o solvatos.

[Reivindicación 2]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el Anillo D es un anillo benceno o un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$).

[Reivindicación 3]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$;

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$–tio, acil $C_1$–$C_6$–amino, monoalquil $C_1$–$C_6$–amino, alquil $C_1$–$C_6$–sulfonilamino, cicloalquil $C_3$–$C_8$–sulfonilamino, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$–$C_6$, monocicloalquil $C_3$–$C_8$–aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$–$C_6$–fosforilo, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, dialquil $C_1$–$C_6$–aminocarbonilalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, hidroxialquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, hidroxialquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el alquil $C_1$–$C_6$–tio, alcoxi $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[Reivindicación 4]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

el Anillo D no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_D$; y

cada uno de uno o más $R_D$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alcoxi $C_1$–$C_6$, cicloalcoxi $C_3$–$C_8$, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$–alquil $C_1$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[Reivindicación 5]

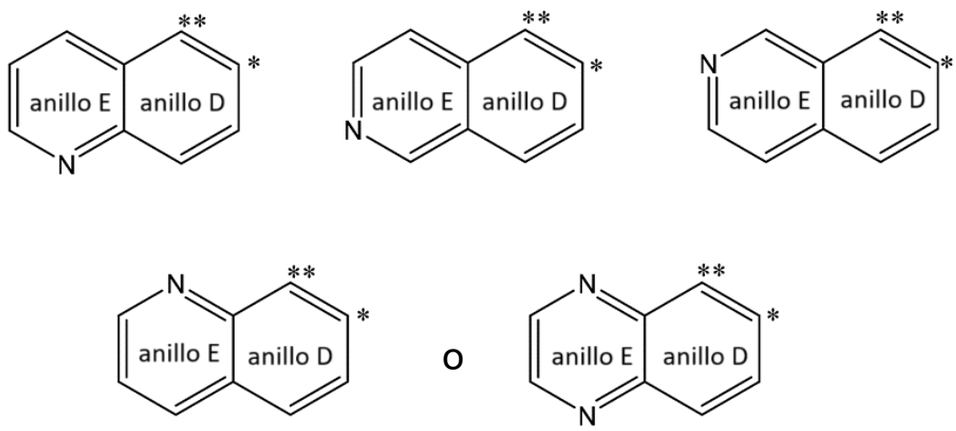
El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo E opcionalmente sustituido.

[Reivindicación 6]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

el Anillo D y el Anillo E forman un biciclo representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 2]

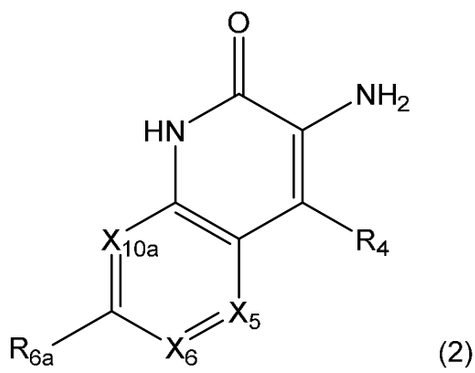



en donde * representa un carbono al que se une $R_5$ en la fórmula (1) y ** representa un carbono al que se une $R_6$ en la fórmula (1); el Anillo D se menciona como “Anillo D” y el Anillo E se menciona como “Anillo E” en la fórmula.

[Reivindicación 7]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula (2):

[Fórmula 3]




(2)

en donde

$R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$ o N;

$X_{10a}$ es $CR_{x10a}$ o N;

cada uno de $R_{x5}$, $R_{x6}$, $R_{6a}$ y $R_{x10a}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están

opcionalmente sustituidos; y

$R_{x5}$ y $R_{x6}$, $R_{x6}$ y $R_{6a}$ o $R_{6a}$ y $R_{x10a}$, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido.

[Reivindicación 8]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

$X_5$ es CH;

$X_6$ es $CR_{x6}$; y

$X_{10a}$ es $CR_{x10a}$.

[Reivindicación 9]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde $R_{6a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquil $C_1$–$C_6$.

[Reivindicación 10]

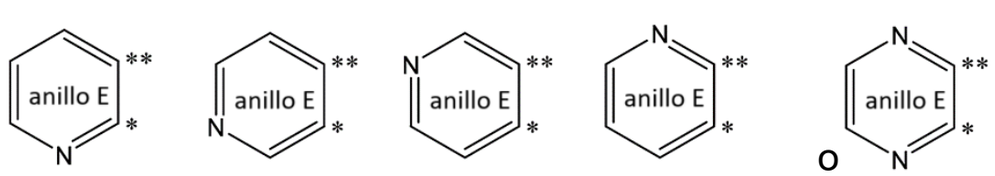
El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde $R_{x10a}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$ y cicloalquil $C_3$–$C_8$.

[Reivindicación 11]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde

el Anillo E está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 4]




en donde * representa un carbono al que se une $R_{6a}$ en la fórmula (2) y ** representa un carbono al que se une $R_{x10a}$ en la

fórmula (2); el Anillo E se menciona como “Anillo E” en la fórmula.

[Reivindicación 12]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde

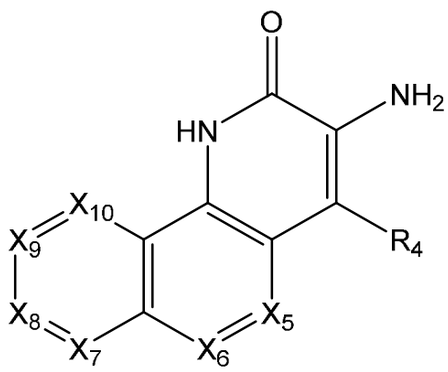
el Anillo E no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_E$; y

cada uno de uno o más $R_E$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, alcoxi $C_1$–$C_6$, borilo y alquil $C_1$–$C_6$.

[Reivindicación 13]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 1 o 7, en donde el compuesto está representado por la fórmula (3):

[Fórmula 5]




(3)

en donde

$R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$);

$X_5$ es $CR_{x5}$ o N;

$X_6$ es $CR_{x6}$ o N;

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N;

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N;

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N;

$X_{10}$ es $CR_{x10}$ o N;

cada uno de $R_{x5}$, $R_{x6}$, $R_{x7}$, $R_{x8}$, $R_{x9}$ y $R_{x10}$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el hidroxi, tio, amino, alcoxi $C_1$–$C_6$, alquil $C_1$–$C_6$–tio, carbonilo, carboxi, sulfonilo, fosforilo, borilo, alquil $C_1$–$C_6$, alquenil $C_2$–$C_6$, alquinil $C_2$–$C_6$, cicloalquil $C_3$–$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$–$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos.

[Reivindicación 14]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 13, en donde

$X_5$ es CH;

$X_6$ es $CR_{x6}$;

$X_7$ es $CR_{x7}$ o N;

$X_8$ es $CR_{x8}$ o N;

$X_9$ es $CR_{x9}$ o N; y

$X_{10a}$ es $CR_{x10a}$ o N.

[Reivindicación 15]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde

$X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es N y $X_{10}$ es $CR_{x10}$, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N, o

$X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N, o

$X_7$ es $CR_{x7}$, $X_8$ es N, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es N, o

$X_7$ es N, $X_8$ es $CR_{x8}$, $X_9$ es $CR_{x9}$ y $X_{10}$ es $CR_{x10}$.

[Reivindicación 16]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en donde

$R_{x6}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquil $C_1$-$C_6$-tio, acil $C_1$-$C_6$-amino, monoalquil $C_1$-$C_6$-amino, alquil $C_1$-$C_6$-sulfonilamino, cicloalquil $C_3$-$C_8$-sulfonilamino, alcoxi $C_1$-$C_6$, haloalcoxi $C_1$-$C_6$, hidroxialcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$-alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$-alcoxi $C_1$-$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalcoxi $C_3$-$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, acil $C_1$-$C_6$, monocicloalquil $C_3$-$C_8$-aminocarbonilo, aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, dialquil $C_1$-$C_6$-fosforilo, alquil $C_1$-$C_6$, haloalquil $C_1$-$C_6$, hidroxialquil $C_1$-$C_6$, dialquil $C_1$-$C_6$-aminocarbonil alquil $C_1$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$-alquil $C_1$-$C_6$, alquenil $C_2$-$C_6$, hidroxialquenil $C_2$-$C_6$, alquinil $C_2$-$C_6$, hidroxialquinil $C_2$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$-$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

el alquil $C_1$-$C_6$-tio, alcoxi $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$-alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$-alcoxi $C_1$-$C_6$, heterociclilo de 4 a 10 miembros-alcoxi $C_1$-$C_6$, cicloalcoxi $C_3$-$C_8$, heterocicliloxi de 4 a 10 miembros, alquil $C_1$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$-alquil $C_1$-$C_6$, cicloalquil $C_3$-$C_8$, heterociclilo de 4 a 10 miembros, aril $C_6$-$C_{10}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, alquil $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, oxo, haloalquil $C_1$-$C_6$ y cicloalquil $C_3$-$C_8$.

[Reivindicación 17]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, en donde $R_{x6}$ se

selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, propan-2-iloxi, 3-metilbutoxi, [(2S)-butan-2-il]oxi, [(2R)-butan-2-il]oxi, metilo, etilo, propilo, propan-2-ilo, 2-metilpropilo, butan-2-ilo, 3-metilbutilo, pentan-3-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopropilo, 3,3-dimetilciclobutilo y espiro[2.3]hexan-5-ilo.

[Reivindicación 18]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde $R_{x7}$ es hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o alquil $C_1$-$C_6$.

[Reivindicación 19]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en donde $R_{x8}$ es hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o alquil $C_1$-$C_6$.

[Reivindicación 20]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en donde $R_{x9}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquil $C_1$-$C_6$ y borilo.

[Reivindicación 21]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en donde $R_{x10}$ es hidrógeno, halógeno, alcoxi $C_1$-$C_6$ o alquil $C_1$-$C_6$.

[Reivindicación 22]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde $R_4$ es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$).

[Reivindicación 23]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$)

se selecciona del grupo que consiste en pirimidilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo y pirazolopiridilo.

[Reivindicación 24]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, en donde

el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) no está sustituido o está sustituido con uno o más $R_a$; y

cada uno de uno o más $R_a$ se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, amino, alquil $C_1$–$C_6$, haloalquil $C_1$–$C_6$, hidroxialquil $C_1$–$C_6$, alcoxi $C_1$–$C_6$, haloalcoxi $C_1$–$C_6$ y alquilsulfonilamino.

[Reivindicación 25]

El compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros ($R_{4HA}$) es 1H–indazol–4–ilo o 1H–indazol–4–ilo sustituido con uno o más halógenos.

[Reivindicación 26]

Un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos:

3–amino–7–cloro–6–ciclopropil–4–(7–fluoro–1H–indazol–4–il)–1H–benzo[h]quinolin–2–ona,

3–amino–6–ciclopropil–4–(7–fluoro–1H–indazol–4–il)–1H–benzo[h]quinolin–2–ona,

3–amino–4–(7–fluoro–1H–indazol–4–il)–6–metil–1H–benzo[h]quinolin–2–ona,

3–amino–4–(7–cloro–1H–indazol–4–il)–6–ciclopropil–1H–benzo[h]quinolin–2–ona,

3–amino–4–(7–cloro–1H–indazol–4–il)–6–metil–1H–benzo[h]quinolin–2–ona,

3–amino–4–(7–fluoro–1H–indazol–4–il)–6–propan–2–il–1H–1,7–fenantrolin–2–ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-ciclobutil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

(S)-3-amino-6-ciclopropil-4-(5-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-ciclopropil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-propoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-etoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-propan-2-iloxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-cloro-6-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-etoxi-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclobutil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-etil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,10-fenantrolin-2-ona,

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-9-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metoxi-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-9-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metoxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-propan-2-iloxi-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[2,3-f]quinoxalin-9-ona,

8-amino-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona,

8-amino-5-ciclopropil-7-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-10H-pirido[3,2-h]quinazolin-9-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,8-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5,6-dimetil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-ciclopropil-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(6,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-5-fluoro-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(5,7-difluoro-1H-indazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-6-metil-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

3-amino-4-(1H-benzotriazol-4-il)-6-metil-1H-1,7-fenantrolin-2-ona, and

3-amino-6-(ter-butil)-4-(7-fluoro-1H-indazol-4-il)-1H-1,7-fenantrolin-2-ona,

o una de sus sales o solvatos.

[Reivindicación 27]

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una de sus sales o solvatos, como un ingrediente activo.

[Reivindicación 28]

Una composición farmacéutica para tratar o prevenir un cáncer en un paciente oncológico en el que se ha detectado positividad de la mutación del gen RB1, o expresión disminuida del gen o proteína RB1, en combinación con un agente quimioterapéutico, en donde la composición farmacéutica comprende un inhibidor de MYT1 como ingrediente activo,

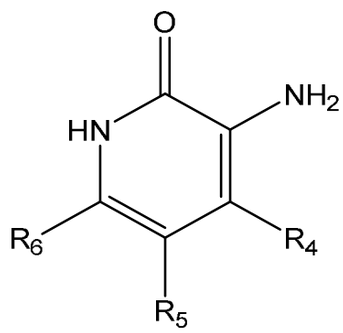
en donde el inhibidor de MYT1 es el compuesto o una de sus sales o solvatos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

**RESUMEN**

Se proporciona un compuesto que tiene una nueva actividad inhibidora de MYT1 o una de sus sales o solvatos.

Un compuesto representado por la fórmula (1):

[Fórmula 1]




(1)

en donde $R_4$ se selecciona del grupo que consiste en aril $C_6$–$C_{10}$ opcionalmente sustituido ($R_{4A}$), heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido ($R_{4HA}$); $R_5$ y $R_6$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un Anillo D opcionalmente sustituido; el Anillo D se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalifático monocíclico de 3 a 10 miembros, un anillo benceno, un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 12 miembros y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros ($D_{HA}$); y dos sustituyentes adyacentes cualquiera en el Anillo D, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar el Anillo E opcionalmente sustituido o una de sus sales o solvatos.

**Fig.1**

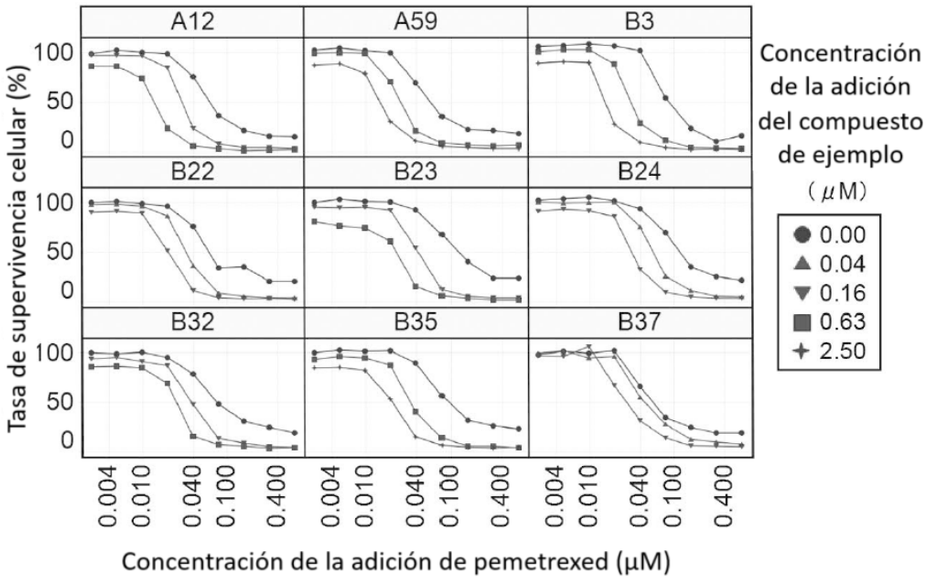

A12
A59
B3
B22
B23
B24
B32
B35
B37
100
50
0
Tasa de supervivencia celular (%)
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

**Fig.2**

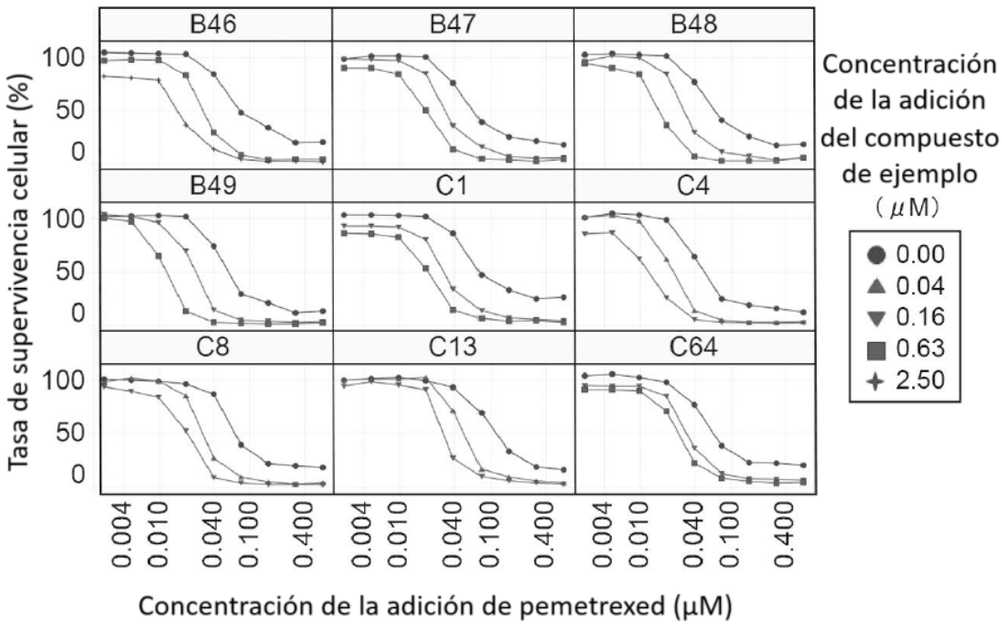

B46
B47
B48
B49
C1
C4
C8
C13
C64
100
50
0
Tasa de supervivencia celular (%)
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

**Fig.3**

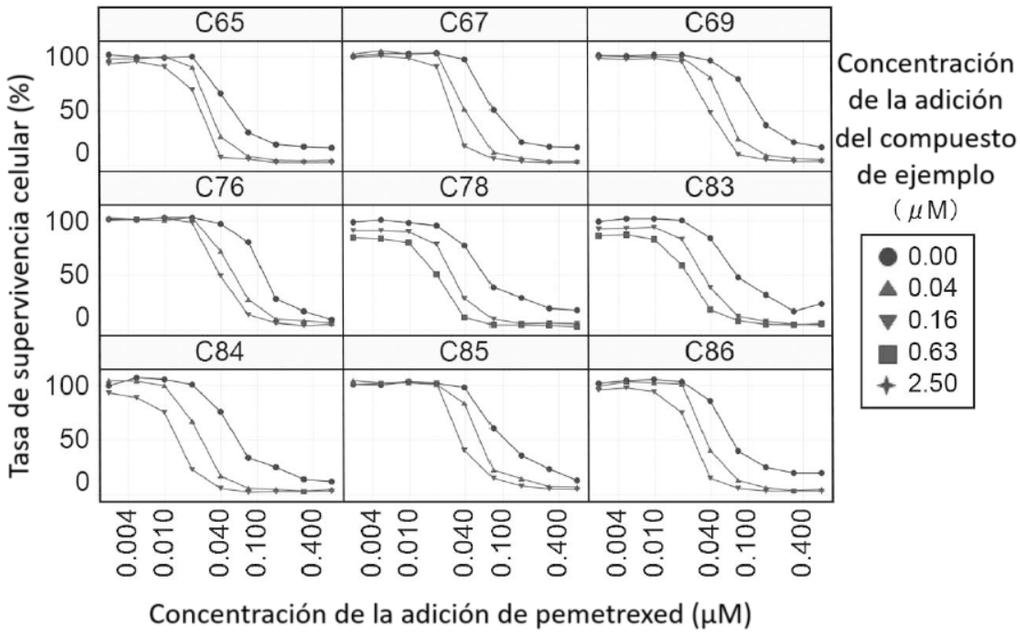

C65
C67
C69
C76
C78
C83
C84
C85
C86
100
50
0
Tasa de supervivencia celular (%)
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

***Fig.4***

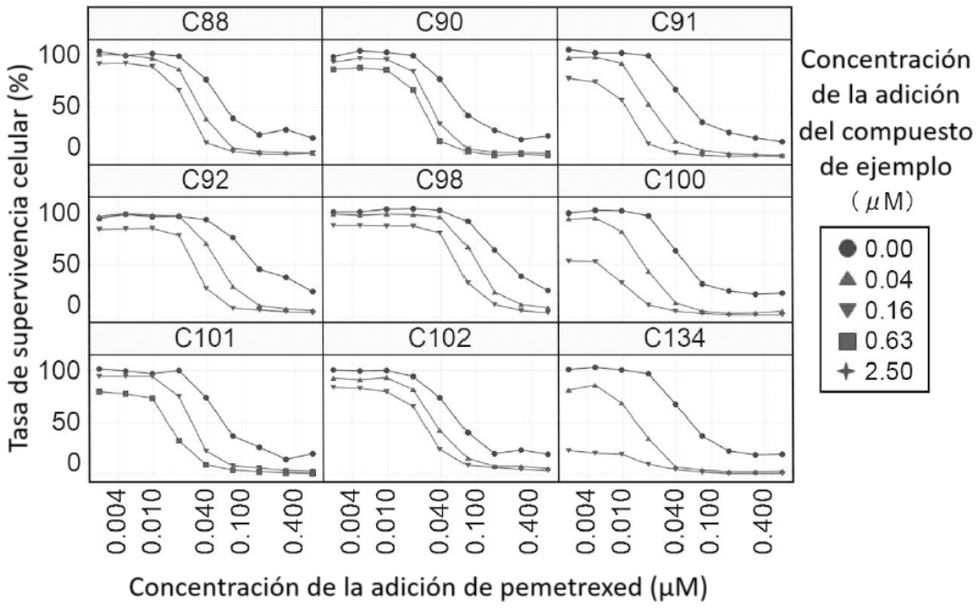

C88
C90
C91
C92
C98
C100
C101
C102
C134
Tasa de supervivencia celular (%)
100
50
0
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

***Fig.5***

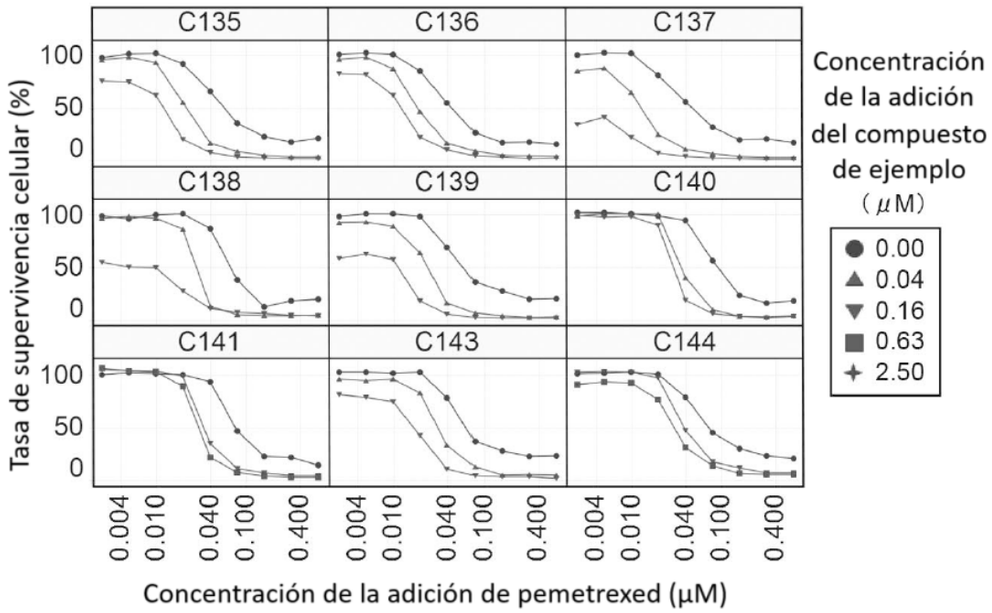

C135
C136
C137
C138
C139
C140
C141
C143
C144
Tasa de supervivencia celular (%)
100
50
0
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

***Fig.6***

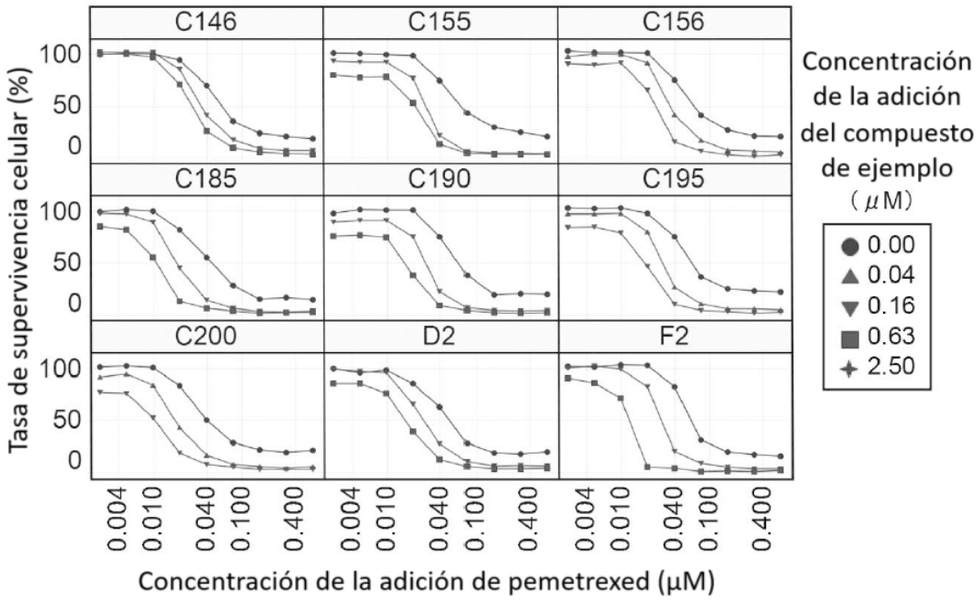

C146
C155
C156
C185
C190
C195
C200
D2
F2
100
50
0
Tasa de supervivencia celular (%)
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

***Fig.7***

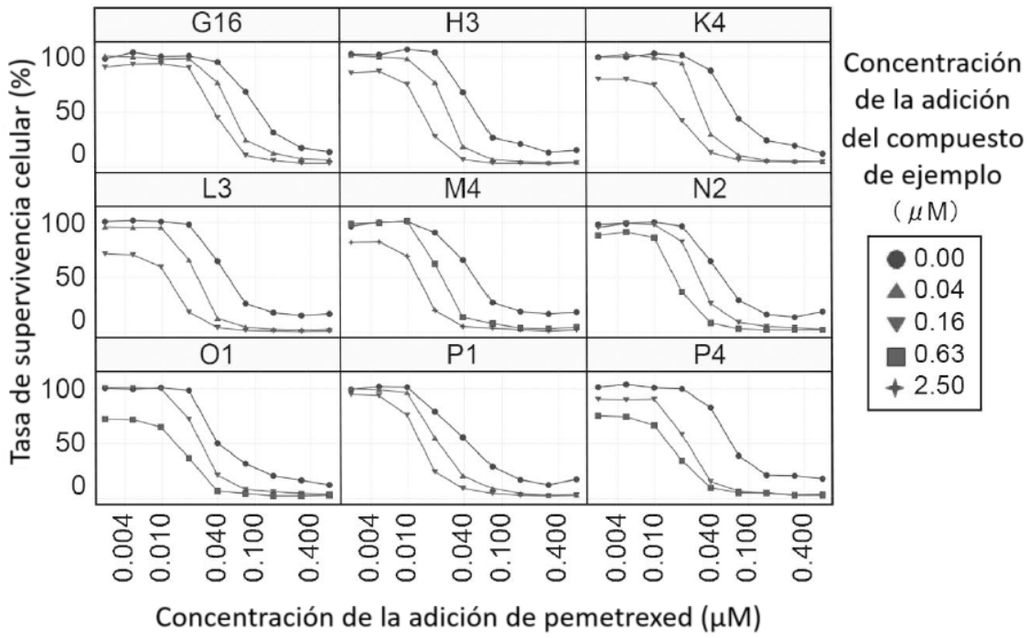

G16
H3
K4
L3
M4
N2
O1
P1
P4
Tasa de supervivencia celular (%)
100
50
0
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)
Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50

**Fig.8**

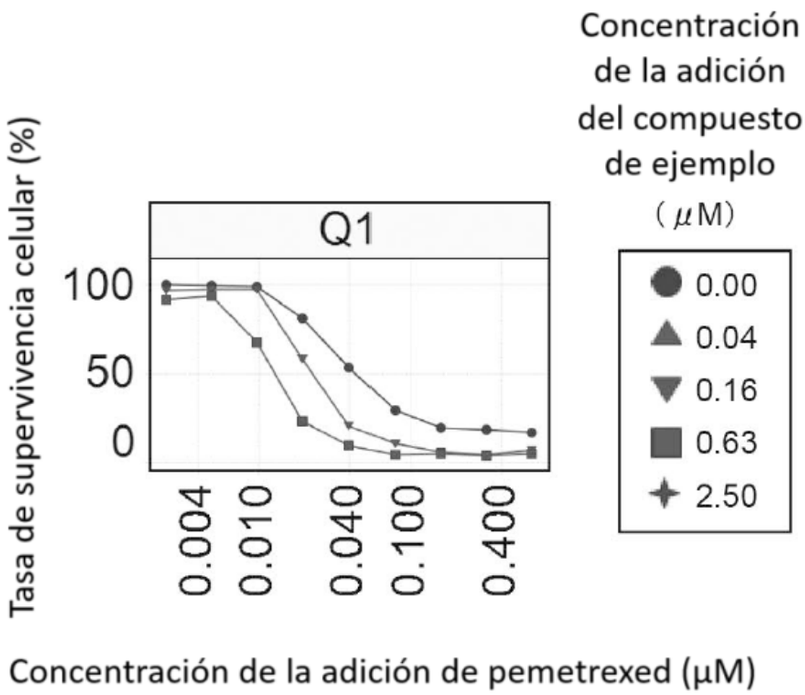

Concentración de la adición del compuesto de ejemplo (μM)
0.00
0.04
0.16
0.63
2.50
Q1
Tasa de supervivencia celular (%)
100
50
0
0.004
0.010
0.040
0.100
0.400
Concentración de la adición de pemetrexed (μM)

***Fig.9***

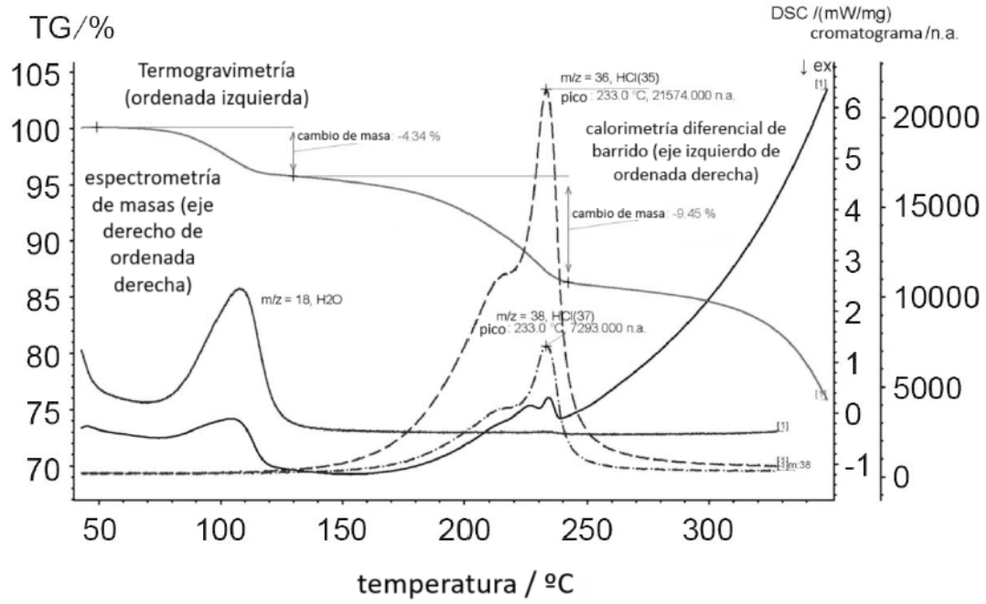

TG/%
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
cambio de masa: -4.34 %
cambio de masa: -9.45 %
espectrometría
de masas (eje
derecho de
ordenada
derecha)
calorimetría diferencial de
barrido (eje izquierdo de
ordenada derecha)
m/z = 36, HCl(35)
pico: 233.0 °C, 21574.000 n.a.
m/z = 18, H2O
m/z = 38, HCl(37)
pico: 233.0 °C, 7293.000 n.a.
105
100
95
90
85
80
75
70
6
5
4
3
2
1
0
-1
20000
15000
10000
5000
0
50
100
150
200
250
300
temperatura / ºC

***Fig.10***

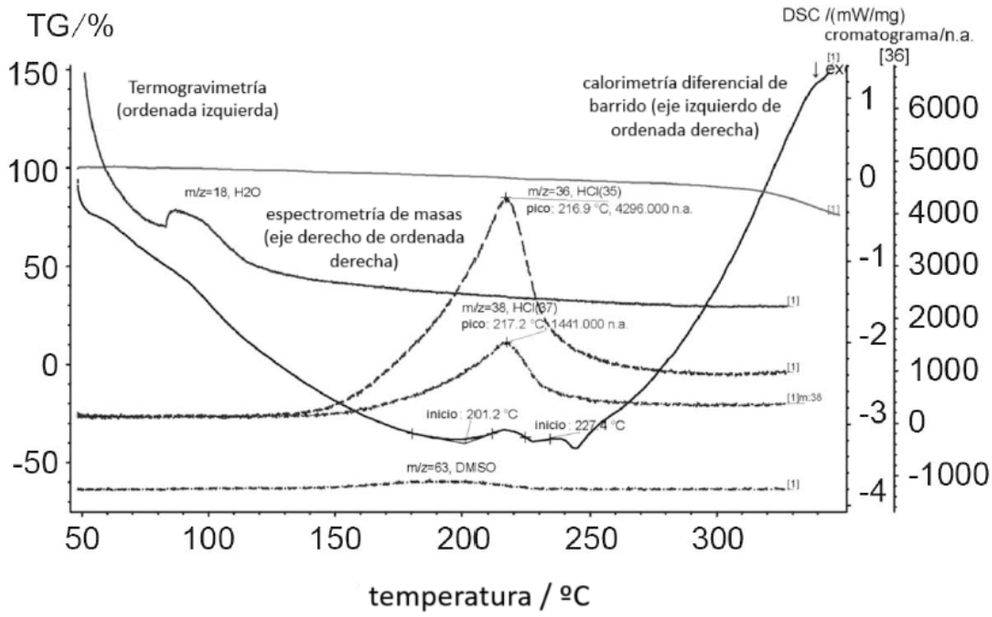

TG/%
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
[36]
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
calorimetría diferencial de
barrido (eje izquierdo de
ordenada derecha)
espectrometría de masas
(eje derecho de ordenada
derecha)
m/z=18, H2O
m/z=36, HCl(35)
pico: 216.9 °C, 4296.000 n.a.
m/z=38, HCl(37)
pico: 217.2 °C, 1441.000 n.a.
inicio: 201.2 °C
inicio: 227.4 °C
m/z=63, DMSO
150
100
50
0
-50
1
0
-1
-2
-3
-4
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
-1000
50
100
150
200
250
300
temperatura / ºC

**Fig.11**

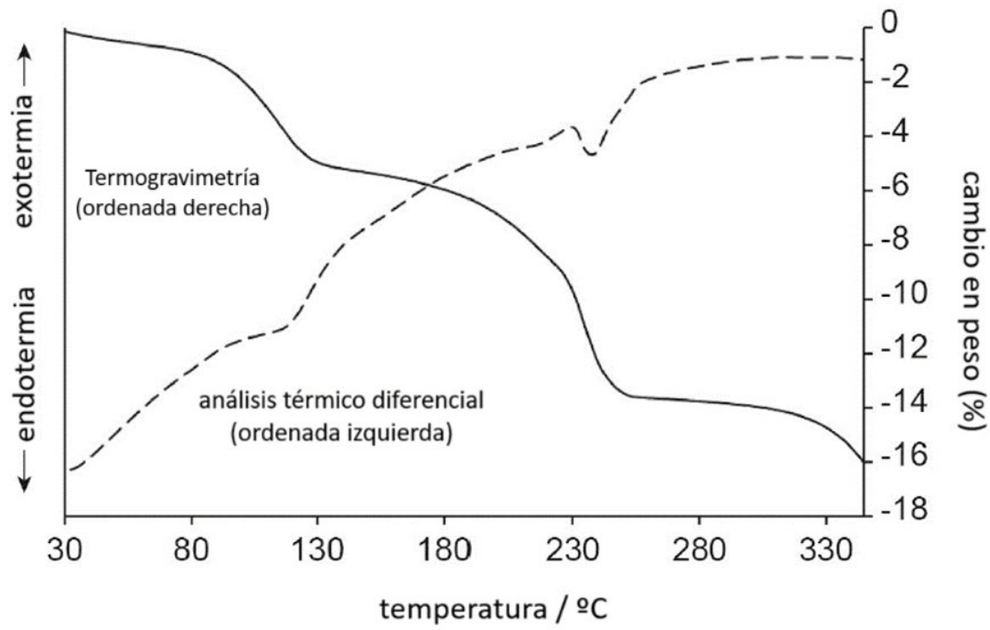

exotermia
endotermia
Termogravimetría
(ordenada derecha)
análisis térmico diferencial
(ordenada izquierda)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
cambio en peso (%)
30
80
130
180
230
280
330
temperatura / ºC

**Fig.12**

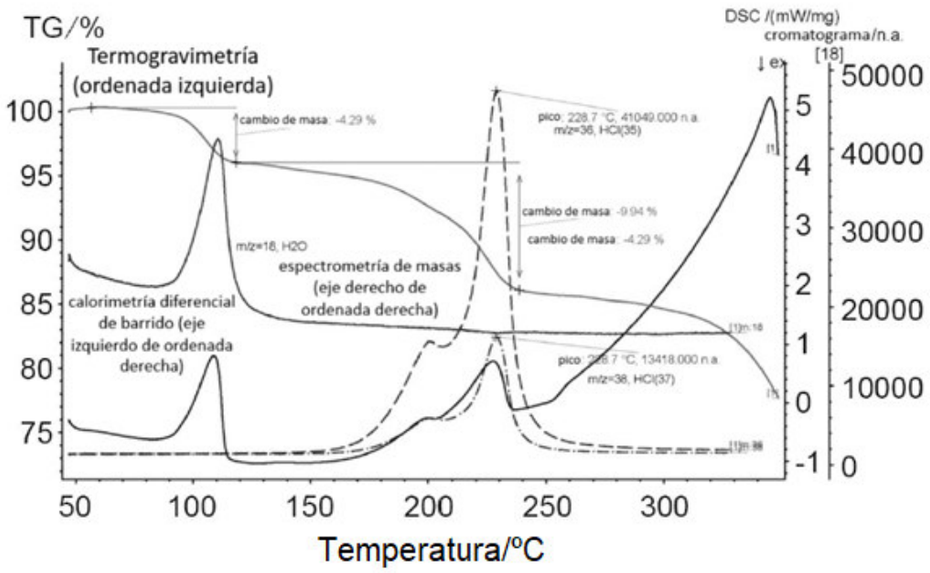

TG/%
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
[18]
cambio de masa: -4.29 %
pico: 228.7 °C, 41049.000 n.a.
m/z=36, HCl(35)
cambio de masa: -9.94 %
cambio de masa: -4.29 %
m/z=18, H2O
espectrometría de masas
(eje derecho de
ordenada derecha)
calorimetría diferencial
de barrido (eje
izquierdo de ordenada
derecha)
pico: 228.7 °C, 13418.000 n.a.
m/z=38, HCl(37)
100
95
90
85
80
75
5
4
3
2
1
0
-1
50000
40000
30000
20000
10000
0
50
100
150
200
250
300
Temperatura/°C

**Fig.13**

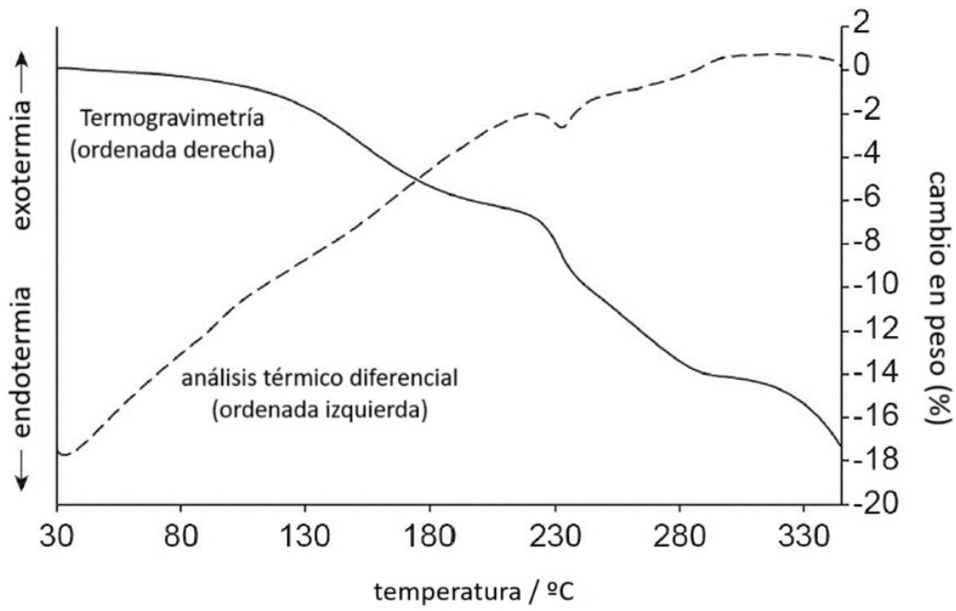

exotermia
endotermia
Termogravimetría
(ordenada derecha)
análisis térmico diferencial
(ordenada izquierda)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
cambio en peso (%)
30
80
130
180
230
280
330
temperatura / ºC

**Fig.14**

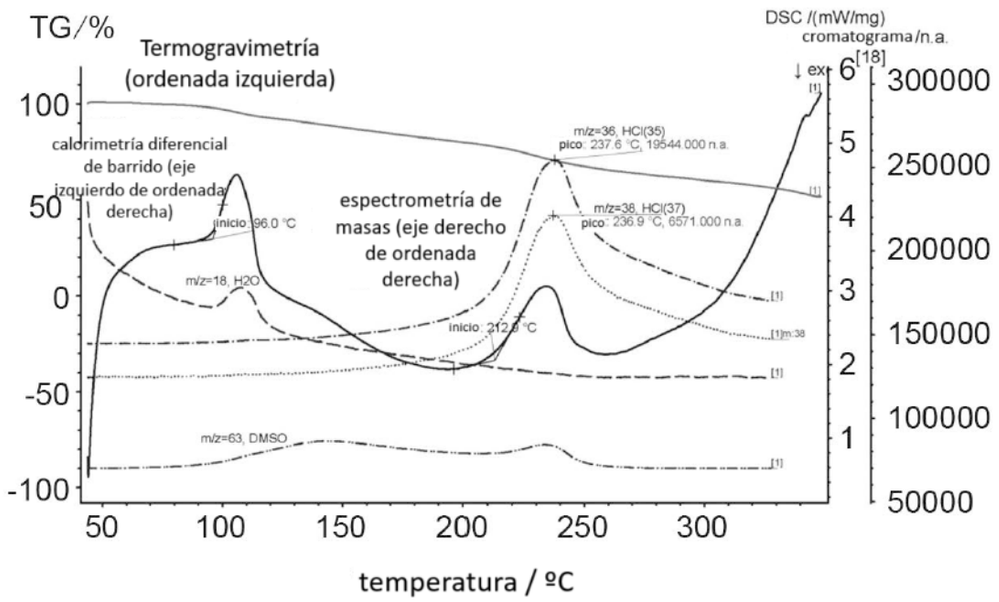

TG/%
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
calorimetría diferencial de barrido (eje izquierdo de ordenada derecha)
espectrometría de masas (eje derecho de ordenada derecha)
inicio 96.0 °C
m/z=18, H2O
m/z=36, HCl(35)
pico: 237.6 °C, 19544.000 n.a.
m/z=38, HCl(37)
pico: 236.9 °C, 6571.000 n.a.
inicio 212.8 °C
m/z=63, DMSO
100
50
0
-50
-100
6
5
4
3
2
1
300000
250000
200000
150000
100000
50000
50
100
150
200
250
300
temperatura / ºC

***Fig.15***

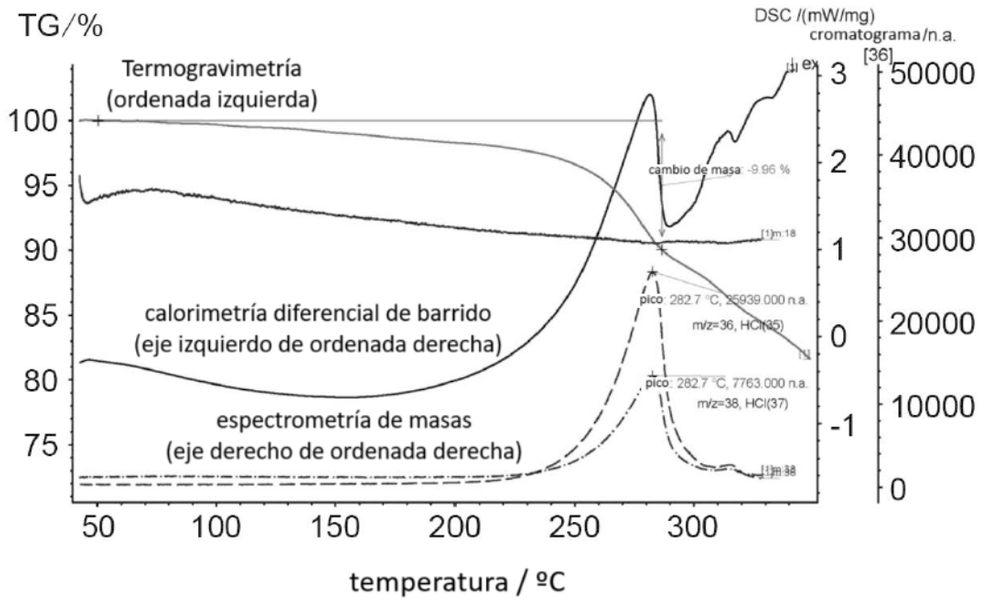

TG/%
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
[36]
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
calorimetría diferencial de barrido
(eje izquierdo de ordenada derecha)
espectrometría de masas
(eje derecho de ordenada derecha)
cambio de masa: -9.96 %
pico: 282.7 °C, 35939.000 n.a.
m/z=36, HCl(35)
pico: 282.7 °C, 7763.000 n.a.
m/z=38, HCl(37)
100
95
90
85
80
75
3
2
1
0
-1
50000
40000
30000
20000
10000
0
50
100
150
200
250
300
temperatura / ºC

***Fig.16***

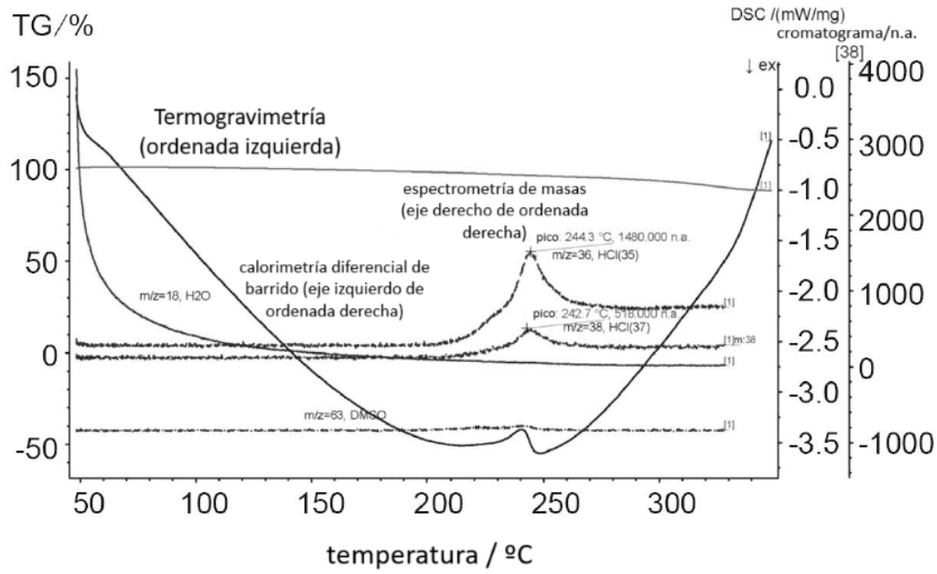

TG/%
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
[38]
↓ exo
150
100
50
0
-50
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
-3.5
4000
3000
2000
1000
0
-1000
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
espectrometría de masas
(eje derecho de ordenada
derecha)
calorimetría diferencial de
barrido (eje izquierdo de
ordenada derecha)
pico: 244.3 °C, 1480.000 n.a.
m/z=36, HCl(35)
pico: 242.7 °C, 518.000 n.a.
m/z=38, HCl(37)
m/z=18, H2O
m/z=63, DMSO
50
100
150
200
250
300
temperatura / ºC

***Fig.17***

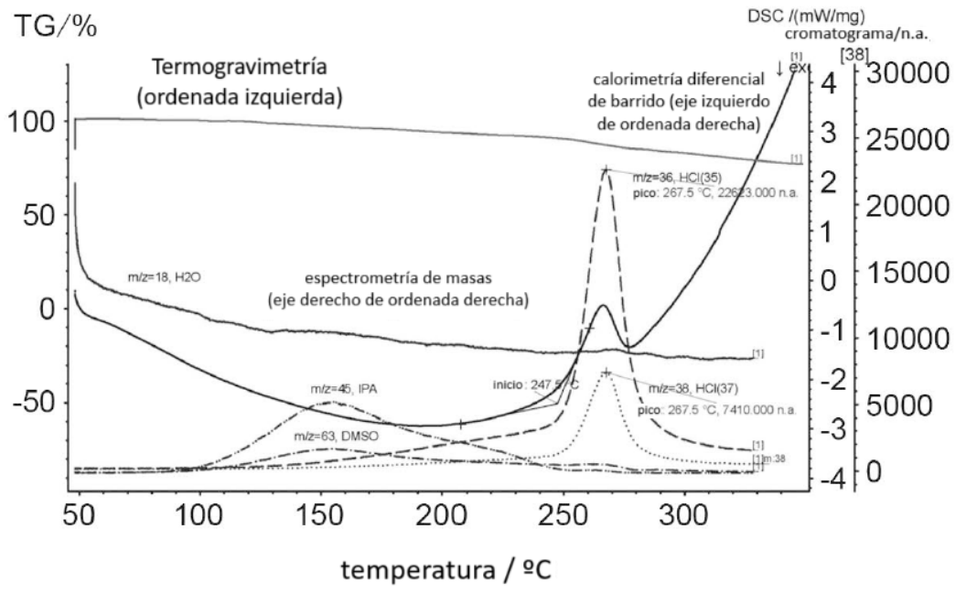

TG/%
DSC /(mW/mg)
cromatograma/n.a.
Termogravimetría
(ordenada izquierda)
calorimetría diferencial
de barrido (eje izquierdo
de ordenada derecha)
m/z=36, HCl(35)
pico: 267.5 °C, 22623.000 n.a.
m/z=18, H2O
espectrometría de masas
(eje derecho de ordenada derecha)
m/z=45, IPA
inicio: 247.5 °C
m/z=38, HCl(37)
pico: 267.5 °C, 7410.000 n.a.
m/z=63, DMSO
100
50
0
-50
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
50
100
150
200
250
300
temperatura / ºC

**Fig.18**

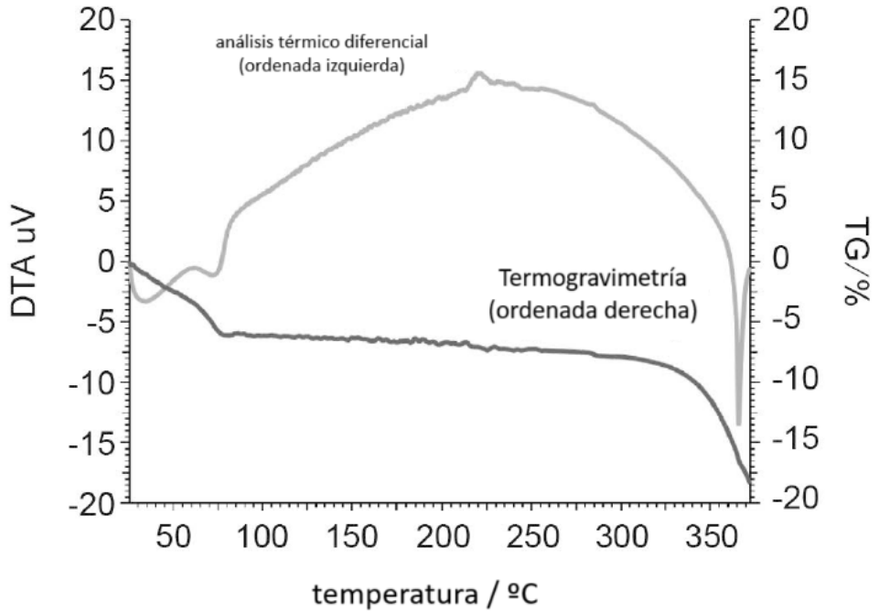

análisis térmico diferencial
(ordenada izquierda)
Termogravimetría
(ordenada derecha)
DTA uV
TG/%
temperatura / ºC
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
50
100
150
200
250
300
350

**Fig.19**

