

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 007 082**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2019** **E 23219357 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024** **EP 4360713**

54 Título: **Derivados de quinazolina como agentes antitumorales**

30 Prioridad:

18.09.2018 WO PCT/CN2018/106098

13.06.2019 WO PCT/CN2019/091078

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

19.03.2025

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

ZHOU, DING y

CHENG, ZIQIANG

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 007 082 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinazolina como agentes antitumorales

5 Campo de la divulgación

La presente solicitud se refiere a compuestos de quinazolina novedosos como inhibidores de tirosina cinasas receptoras de tipo I, a las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos y sales de los mismos como ingrediente activo, y al uso de los compuestos y sales de los mismos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y la inflamación, en mamíferos y especialmente en seres humanos.

Antecedentes de la divulgación

La familia de receptores de tirosina cinasa de tipo I consiste en cuatro receptores estructuralmente relacionados: EGFR (ErbB1 o HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4) (revisado en Riese y Stern, *Bioessays* (1998) 20:41-48; Olayioye *et al.*, *EMBO Journal* (2000) 19:3159-3167; y Schlessinger, *Cell* (2002) 110:669-672). Las estructuras de los cuatro miembros de la familia son casi iguales, constituidas por una región extracelular o ectodominio o región de unión a ligando, una única región transmembranaria y un dominio de tirosina cinasa citoplásmico intracelular.

Se ha demostrado que HER2 desempeña un papel en la aparición del cáncer. La sobreexpresión de HER2 se produce en un 20-25 % de los pacientes con cáncer de mama (CM) (Leyland-Jones B, *J Clin Oncol.* 2009, 5278-86). Cada año se diagnostican aproximadamente 1,7 millones de nuevos casos de CM (Cardoso F, *et al.* *Breast* 2018, 131-138) y un 80 % de los CM son invasivos, por lo que requieren quimioterapia, radioterapia o tratamiento dirigido además de cirugía (Dai X., *et al.* *Am J Cancer Res*, 2015, 2929-2943). Las metástasis cerebrales son un caso frecuente en pacientes con cáncer de mama metastásico. La supervivencia global de los pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de mama (MCCM) varía entre 2-25,3 meses (Leone J.P. *Exp. Hematol. Oncol.* 2015, 4,33). La cirugía, la radioterapia del encéfalo completo (WBRT) y la radiocirugía estereotáctica (SRS) son las tres opciones de tratamiento principales para la MCCM. La cirugía se usa para metástasis cerebrales únicas o hasta tres metástasis cerebrales. La SRS se puede usar en pacientes con cuatro o menos lesiones intracraneales. Se usa WBRT para tratar múltiples metástasis cerebrales, pero puede dar lugar a un deterioro neurocognitivo significativo (Venur V. A. *et al.* *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 1543).

En comparación con otros tipos de cáncer de mama, los tumores positivos para HER2 tienen una mayor incidencia de metástasis cerebrales, hasta un 50 % de los pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 padecen metástasis intracraneales (Leyland-Jones B, *J Clin Oncol.* 2009, 5278-86). La alta prevalencia de MCCM en pacientes positivos para HER2 se atribuye al tropismo inherente de las células de cáncer de mama positivo para HER2 al cerebro, a la supervivencia prolongada de los pacientes tratados con tratamiento anti-HER2 y a la actividad intracraneal limitada del tratamiento anti-HER2 (Venur V.A. *et al.* *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1543).

Se han desarrollado varios agentes anti-HER2 para uso clínico, pero ninguno de ellos puede penetrar en el sistema nervioso central (SNC). La barrera hematoencefálica (BHE) es esencial para proteger el SNC de agentes potencialmente nocivos en la circulación periférica; sin embargo, también evita que medicamentos potenciales lleguen al sitio de acción. Se estima que un 98 % de todas las moléculas pequeñas y un 100 % de las moléculas grandes, tales como los anticuerpos y conjugados anticuerpo-fármaco, no cruzan la BHE (Pardridge W.M. *NeuroRx*, 2005, 2, 3-14), lo que presenta grandes dificultades para el descubrimiento de fármacos para el SNC. El transporte de salida es un determinante importante de la disposición de fármacos en el SNC. Se han localizado varias bombas de salida dependientes de ATP de la superfamilia ABC (P-gp y BCRP) en el lado luminal de las células endoteliales capilares del cerebro humano (Giacomini K.M. *et al.* *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9, 215-236) y se ha demostrado que Pgp y BCRP desempeñan un importante papel en la limitación de la entrada de diversos fármacos en el SNC (Enokizono, J. *et al.* *Drug Metabolism and Disposition*, 2008, 36, 995-1002. Zhou, L. *et al.* *Drug Metabolism and Disposition*, 2009, 37, 946-955).

Trastuzumab, como otros anticuerpos monoclonales, no cruza la barrera hematoencefálica (BHE) con una proporción cerebro-sangre (K_p) $<0,01$ (Kabiraj S. *et al.* *Clinical Cancer Research.* 2018, 3351). T-DM1, un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF), tampoco cruza la BHE con $K_p <0,01$ (Askoxylakis V., *et al.* *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015, 763-763). Los inhibidores de tirosina cinasa (TKI) aprobados lapatinib, neratinib y afatinib son sustratos de Pgp potentes y tienen una deficiente penetración en el cerebro con K_p de 0,04, 0,079 y $<0,08$, respectivamente (Tanaka, Y. *et al.* *Scientific Reports*, 2018, 343; Zhang, Shirong, *et al.*, *Acta Pharmacologica Sinica*, 2017, 233-240). Tucatinib, un inhibidor reversible de HER2 en ensayo clínico de fase 1/2, también es un sustrato de Pgp potente y no cruza la BHE con K_p a 0,02-0,05 (Dinkel V, *et al.* *Cancer Research*, 2012, 72). Además, la evaluación de metástasis cerebrales resecaadas ha revelado que la BHE estaba conservada en pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, a pesar de tener metástasis cerebrales (Yonemori K, *et al.* *Cancer*, 2010, 302-308). Se observó una eficacia clínica limitada cuando se trataron pacientes con MCCM con el anticuerpo, CAF y TKI mencionados anteriormente que no pueden penetrar en el cerebro. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar

nuevos compuestos que actúen como inhibidor de HER2 que puedan penetrar la BHE para tratar a pacientes con MCCM positivo para HER2.

El documento WO2007059257 cita: "La presente invención proporciona... compuestos de fórmula (I), en la que B, G, A, E, R¹, R², R³, m y n son como se define en el presente documento, que son útiles como inhibidores de tirosina cinasa receptora de tipo I, y procedimientos de uso de los mismos en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en mamíferos".

El documento WO2017148391 cita: "...[un] compuesto heterocíclico nitrogenado, intermedios, un procedimiento de preparación, una composición y uso de la misma".

El documento WO2018055023 cita: "...procedimientos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer de pulmón".

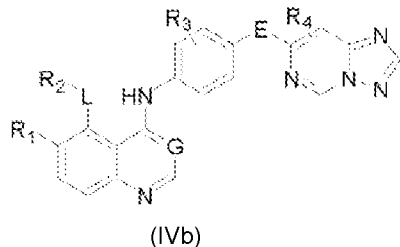
El documento WO2019214634 cita: "...compuestos que inhiben a ErbB (por ejemplo, HER2), sales, hidratos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos".

Sumario de la divulgación

La invención se define de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

En el presente documento se divulgan compuestos de quinazolina novedosos que inhiben las tirosina cinasas receptoras de tipo I, demuestran una buena penetración cerebral en animales y poseen perfiles de toxicidad favorables (por ejemplo, una actividad disminuida contra hERG). Como resultado, los compuestos de la presente solicitud son en particular útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por tirosina cinasas receptoras de tipo I, en particular enfermedades o afecciones asociadas a HER2, incluyendo el cáncer (por ejemplo, cáncer metastásico, tal como metástasis cerebrales).

La presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IVb):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G es C(R₅) o N;

E es O, NH o S;

L se selecciona del grupo que consiste en O, S y N(R₆);

R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, N(R₇)(R₈) y O(R₉), en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y haloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁);

R₆ es hidrógeno o alquilo; o

cuando L es N(R₆), R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, carboxi, carbamóilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁);

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y ciano;

R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, cicloalquilo, heterocíclico, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alquilamino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterocíclico saturado y parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo, arilo y heteroarilo; o

R₇ y R₈ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, SO, SO₂ y NR₁₂, en los que dicho heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, acido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, cicloalquilo y heterocíclico se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, acido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclico, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, arilo y heteroarilo; o

R₁₀ y R₁₁ conjuntamente con el átomo al que se unen forman un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, SO, SO₂ y NR₁₂, en los que dicho heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, acido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterocíclico saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a cinasas receptoras de tipo I, en particular, enfermedades o afecciones asociadas a HER2.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a cinasas receptoras de tipo I, en particular, enfermedades o afecciones asociadas a HER2, en el que el compuesto de fórmula (IVb) se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con radioterapia.

En otro aspecto, se proporciona un kit para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas a cinasas receptoras de tipo I, en particular, enfermedades o afecciones asociadas a HER2, comprendiendo dicho kit un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recipiente y, opcionalmente, un prospecto del envase o etiqueta que indique un tratamiento. El kit puede comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un dibujo ORTEP de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina obtenida en la etapa 4 del ejemplo 1, medida por difracción de rayos X del monocristal.

Descripción detallada de la divulgación

Ahora se hará referencia en detalle a determinados modos de realización de la invención, de los que se ilustran ejemplos en las estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien la invención se describirá junto con los modos de realización enumerados, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esos modos de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que una o más de la literatura y materiales similares incorporados difiera de o contradiga la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas o similares, prevalece la presente solicitud.

Se aprecia que determinados rasgos característicos de la presente divulgación, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de modos de realización separados, también se pueden proporcionar en combinación en un único modo de realización. Por el contrario, diversos rasgos característicos de la presente divulgación, que, por brevedad, se describen en el contexto de un único modo de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Definiciones

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Para los propósitos de la presente divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a ed., cubierta interior y los grupos funcionales específicos se definen, en general, como se describe en el mismo. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, Advanced Organic Chemistry de March, 5.^a edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3.^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

En diversos lugares de la presente divulgación, se describen sustituyentes de enlace. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de enlace, se entiende que las variables Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición de grupo Markush para esa variable enumera "alquilo", entonces se entiende que el "alquilo" representa un grupo alquileo de enlace.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido", cuando se refiere a un grupo químico, quiere decir que el grupo químico tiene uno o más átomos de hidrógeno que se retiran y se reemplazan por sustituyentes. El término "sustituyente", como se usa en el presente documento, tiene el significado habitual conocido en la técnica y se refiere a un resto químico que se une covalentemente a, o si es apropiado, se condensa con, un grupo original. Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" u "opcionalmente...sustituido" quiere decir que el grupo químico puede no tener sustituyentes (es decir, no sustituido) o puede tener uno o más sustituyentes (es decir, sustituido). Se ha de entender que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

Como se usa en el presente documento, el término "C_{i-j}" indica un intervalo de números de átomos de carbono, en el que i y j son números enteros y el intervalo de números de átomos de carbono incluye los puntos finales (es decir, i y j) y cada punto de número entero intermedio, y en el que j es mayor que i. Por ejemplo, C₁₋₆ indica un intervalo de uno a seis átomos de carbono, incluyendo un átomo de carbono, dos átomos de carbono, tres átomos de carbono, cuatro átomos de carbono, cinco átomos de carbono y seis átomos de carbono. En algunos modos de

realización, el término "C₁₋₁₂" indica de 1 a 12, en particular de 1 a 10, en particular de 1 a 8, en particular de 1 a 6, en particular de 1 a 5, en particular de 1 a 4, en particular de 1 a 3 o en particular de 1 a 2 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado, que opcionalmente se puede sustituir independientemente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. El término "alquilo C_{i-j}" se refiere a un alquilo que tiene de i a j átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquilo contienen de 1 a 12 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquilo contienen de 1 a 11 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquilo contienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 9 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 2-propilo (isopropilo), 1-butilo (n-butilo), 2-metil-1-propilo (i-butilo), 2-butilo (s-butilo), 2-metil-2-propilo (t-butilo), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 1-heptilo, 1-octilo y similares. Los ejemplos de "alquilo C₁₋₁₂" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. Los ejemplos de "alquilo C₁₋₆" son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo y similares.

Los grupos alquilo se pueden sustituir además con sustituyentes que reemplazan independientemente uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de los grupos alquilo. Los ejemplos de dichos sustituyentes pueden incluir, pero no se limitan a, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, haloalquilo, haloalcoxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfamilo, sulfonato, sulfamilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, nitro, ácido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heteroalquilo, heterociclilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo y heteroarilo como se describe a continuación también se pueden sustituir de forma similar.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que opcionalmente se puede sustituir independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". En algunos modos de realización, los grupos alquenilo contienen de 2 a 12 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquenilo contienen de 2 a 11 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquenilo contienen de 2 a 11 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 5 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, de 2 a 3 átomos de carbono y, en algunos modos de realización, los grupos alquenilo contienen 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etilenilo (o vinilo), propenilo, butenilo, pentenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, 5-hexenilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que opcionalmente se puede sustituir independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunos modos de realización, los grupos alquinilo contienen de 2 a 12 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquinilo contienen de 2 a 11 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alquinilo contienen de 2 a 11 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, de 2 a 5 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono, de 2 a 3 átomos de carbono y, en algunos modos de realización, los grupos alquinilo contienen 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" o "alcoxilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a un grupo alquilo, como se define previamente, unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. El término "alcoxi C_{i-j}" quiere decir que el resto alquilo del grupo alcoxi tiene de i a j átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alcoxi contienen de 1 a 12 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alcoxi contienen de 1 a 11 átomos de carbono. En algunos modos de realización, los grupos alcoxi contienen de 1 a 11 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 9 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

Los ejemplos de "alcoxilo C₁₋₁₂" incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, neopentoxi, n-hexoxi y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere a una funcionalidad que contiene carbonilo, por ejemplo, $-C(=O)R$, en el que R es hidrógeno o un grupo alifático, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, o es una funcionalidad que contiene oxígeno o nitrógeno sustituida (por ejemplo, con hidrógeno o restos alifáticos, heteroalifáticos, arilo o heteroarilo) (por ejemplo, que forma una funcionalidad de ácido carboxílico, éster o amida). Los ejemplos del grupo "acilo" incluyen, pero sin limitarse a, un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo, un grupo alquenil C₂₋₆-carbonilo (por ejemplo, aciloilo), un grupo cicloalquil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil C₃₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo, un grupo aralquil C₇₋₁₆-carbonilo, un grupo heteroaril-carbonilo de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclil-carbonilo de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperil-carbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo ariloxi C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₆-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono- o di-alquenil C₂₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil C₃₋₁₀-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo, un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo y similares. Como se usa en el presente documento, el término "aciloxi" se refiere a un grupo acilo unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno.

Como se usa en el presente documento, el término "amino" o "amina" se refiere a restos donde un átomo de nitrógeno se enlaza covalentemente a al menos un carbono o heteroátomo. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos donde el nitrógeno se une a al menos un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc.

"Dialquilamino" incluye grupos donde el átomo de nitrógeno se une a al menos dos grupos alquilo adicionales. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino y dietilamino. "Arlamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno se une a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Alquilarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que se une a al menos un grupo alquilo y al menos a un grupo arilo. "Alcaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo unido a un átomo de nitrógeno que también se une a un grupo alquilo.

"Acilamino" incluye grupos en los que el nitrógeno se une a un grupo acilo. Los ejemplos de acilamino incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

Como se usa en el presente documento, el término "amida" o "aminocarboxi" se refiere a compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que se une al carbono de un grupo carbonilo o un tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcamino-carboxi" que incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo unidos a un grupo amino que se une al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. También incluye grupos "arilaminocarboxi" que incluyen restos arilo o heteroarilo unidos a un grupo amino que se une al carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi" y "arilaminocarboxi" incluyen restos en los que restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, respectivamente, se unen a un átomo de nitrógeno que a su vez se une al carbono de un grupo carbonilo. Las amidas se pueden sustituir con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes de los grupos amida se pueden sustituir además.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos y policíclicos que tienen un total de 5 a 20 miembros de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 12 miembros de anillo. Los ejemplos de "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se condensa con uno o más anillos adicionales. En el caso de un sistema de anillo policíclico, solo uno de los anillos necesita ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede ser condensado o con puente. Los ejemplos de arilo policíclico incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo se pueden sustituir en una o más posiciones de anillo con sustituyentes como se describe anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, quiere decir un resto alquilo sustituido con uno o más restos arilo. Los ejemplos de radicales arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, feniletilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere al grupo $-N_3$.

Como se usa en el presente documento, el término "carboxi", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a un grupo representado por la fórmula -COOH .

Como se usa en el presente documento, el término "carbamoilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere al grupo aminocarbonilo como se define anteriormente. Los ejemplos de "N-(alquil C₁₋₁₂)carbamoilo" incluyen, pero no se limitan a, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de "N,N-(alquil C₁₋₁₂)₂carbamoilo" incluyen, pero no se limitan a, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo.

Como se usa en el presente documento, los términos "cicloalquilo", "carbociclilo" y "carbociclo" son intercambiables y ya sea como parte de otro término o usados independientemente, se refieren a un sistema de anillo monocíclico y policíclico, saturado o parcialmente insaturado, no aromático monovalente, en el que todos los átomos de anillo son carbono y que contiene al menos tres átomos de carbono formadores de anillo. En algunos modos de realización, el cicloalquilo puede contener de 3 a 12 átomos de carbono formadores de anillo, de 3 a 10 átomos de carbono formadores de anillo, de 3 a 9 átomos de carbono formadores de anillo, de 3 a 8 átomos de carbono formadores de anillo, de 3 a 7 átomos de carbono formadores de anillo, de 3 a 6 átomos de carbono formadores de anillo, de 3 a 5 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 12 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 10 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 9 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 8 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 7 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 6 átomos de carbono formadores de anillo, de 4 a 5 átomos de carbono formadores de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los grupos cicloalquilo se pueden sustituir. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo cíclico saturado. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo cíclico parcialmente insaturado que contiene al menos un doble enlace o un triple enlace en su sistema de anillo.

En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo puede ser un sistema de anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado, del que los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo.

En algunos modos de realización, el grupo cicloalquilo puede ser un sistema de anillo carbocíclico policíclico (por ejemplo, bicíclico y tricíclico) saturado o parcialmente insaturado, que se puede disponer como un sistema de anillo condensado, espiro o con puente. Como se usa en el presente documento, el término "anillo condensado" se refiere a un sistema de anillo que tiene dos anillos que comparten dos átomos contiguos, el término "anillo espiro" se refiere a un sistema de anillo que tiene dos anillos conectados a través de un único átomo común, y el término "anillo con puente" se refiere a un sistema de anillo con dos anillos que comparten tres o más átomos. Los ejemplos de carbociclilo condensado incluyen, pero no se limitan a, naftilo, benzopirenilo, antraceno, acenaftenilo, fluorenilo y similares. Los ejemplos de espirocarbociclilo incluyen, pero no se limitan a, espiro[5.5]undecanilo, espiropentadienilo, espiro[3.6]decanilo y similares. Los ejemplos de carbociclilo con puente incluyen, pero no se limitan a, biciclo[1.1.1]pentenilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilalquilo" quiere decir un resto alquilo sustituido con un resto cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen, por ejemplo, cicloalquil de 5 o 6 miembros-alquilo C₁₋₃, tal como, pero sin limitarse a, ciclopropilmetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a -CN .

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" se refiere a un átomo seleccionado de flúor (o fluoro), cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" o "haloalcoxilo" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a un alquilo, en el que al menos uno de sus átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de N, O o S. El heteroalquilo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical), y opcionalmente se puede sustituir independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. El término "heteroalquilo" engloba radicales alcoxi y heteroalcoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquenilo" se refiere a un alquenilo, en el que al menos uno de sus átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de N, O o S. El heteroalquenilo

puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical), y opcionalmente se puede sustituir independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquinilo" se refiere a un alquinilo, en el que al menos uno de sus átomos de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de N, O o S. El heteroalquinilo puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o al final del radical), y opcionalmente se puede sustituir independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo", ya sea como parte de otro término o usado independientemente, se refiere a un grupo arilo que tiene, además de átomos de carbono, uno o más heteroátomos. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacínilo, pirimidínilo, piracínilo, indolínico, purínico, naftiridínico, benzofuranilo y pteridínico. El heteroarilo también incluye grupos en los que un anillo heteroaromático se condensa con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalacínico, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolínico, carbazolilo, acridínico, fenacínico, fenotiaccínico, fenoxacínico, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxacín-3(4H)-ona. En algunos modos de realización, el término "heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. En determinados modos de realización, el término "heteroarilo de 5 a 12 miembros" se refiere a un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo carbocíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares, siendo los átomos de anillo restantes carbono, en el que uno o más átomos de anillo opcionalmente se pueden sustituir independientemente con uno o más sustituyentes. En algunos modos de realización, el heterocíclico es un heterocíclico saturado. En algunos modos de realización, el heterocíclico es un heterocíclico parcialmente insaturado que tiene uno o más dobles enlaces en su sistema de anillo. En algunos modos de realización, el heterocíclico puede contener cualquier forma oxidada de carbono, nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. El "heterocíclico" también incluye radicales en los que los radicales heterocíclicos están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (es decir, aromático). El radical heterocíclico puede estar enlazado a carbono o enlazado a nitrógeno cuando esto sea posible. En algunos modos de realización, el heterociclo está enlazado a carbono. En algunos modos de realización, el heterociclo está enlazado a nitrógeno. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (enlazado a nitrógeno) o pirrol-3-ilo (enlazado a carbono). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (enlazado a nitrógeno) o imidazol-3-ilo (enlazado a carbono).

En algunos modos de realización, el término "heterocíclico de 3 a 12 miembros" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. También se incluyen dentro del alcance de esta definición los sistemas de anillo condensados, espiro y en puente. Los ejemplos de heterocíclico monocíclico incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, 1,1-dioxotietanilpirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piperidilo, piperacínico, morfolínico, piridinilo, piracínico, pirimidínico, piridacínico, triacínico, piridonilo, pirimidonilo, piracínico, pirimidonilo, piridazonilo, pirrolidinilo, triacínico y similares. Los ejemplos de heterocíclico condensado incluyen, pero no se limitan a, anillo condensado de fenilo o anillo condensado de piridinilo, tales como grupos quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinolínico, quinazolinilo, azaindolínico, pteridínico, cromenilo, isocromenilo, indolilo, isoindolilo, indolínico, indazolilo, purínico, benzofuranilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, carbazolilo, fenacínico, fenotiaccínico, fenantridínico, imidazo[1,2-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,3]triazolo[4,3-a]piridinilo y similares. Los ejemplos de heterocíclico espiro incluyen, pero no se limitan a, espiropiranilo, espirooxacínico y similares. Los ejemplos de heterocíclico en puente incluyen, pero no se limitan a, morfanilo, hexametilentetramínico, 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 1-aza-biciclo[2.2.2]octano, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalquilo" quiere decir un resto alquilo sustituido con un resto heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo C₁₋₃ tales como,

pero sin limitarse a, oxazolilmetilo, piridilmetilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilalquilo" quiere decir un resto alquilo sustituido con un resto heterociclilo. Los ejemplos de radicales heterociclilalquilo incluyen heterociclil de 5 o 6 miembros-alquilos C₁₋₃ tales como, pero sin limitarse a, tetrahidropiranimetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un radical que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende englobar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos aromáticos (es decir, totalmente insaturados).

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, quiere decir que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente viable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente transformación tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. A menos que se indique de otro modo, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o bien diferente en cada posición. Se entenderá por los expertos en la técnica que los propios sustituyentes se pueden sustituir, si fuera apropiado. A menos que se establezca específicamente como "no sustituido", se entiende que las referencias a restos químicos en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o resto "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

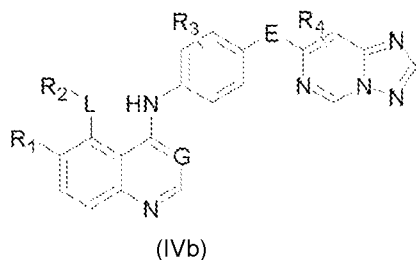
Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente se puede enlazar a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo por medio del que dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede enlazar por medio de cualquier átomo en dicha fórmula. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, Rⁱ) se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-2 Rⁱ restos, entonces el grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta dos restos Rⁱ y Rⁱ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de Rⁱ. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Compuesto

La presente divulgación proporciona compuestos novedosos de fórmula (IVb) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procedimientos sintéticos para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y diversos usos de los compuestos divulgados.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IVb):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

G es C(R₅) o N;

E es O, NH o S;

L se selecciona del grupo que consiste en O, S y N(R₆);

R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, N(R₇)(R₈) y O(R₉), en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y haloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁);

R₆ es hidrógeno o alquilo; o

cuando L es N(R₆), R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, carboxi, carbamoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁);

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y ciano;

R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alquilamino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo, arilo y heteroarilo; o

R₇ y R₈ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, SO, SO₂ y NR₁₂, en los que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, acido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, acido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en los que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo y heteroarilo; o

R₁₀ y R₁₁ conjuntamente con el átomo al que se unen forman un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, SO, SO₂ y NR₁₂, en los que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo

saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, acido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

5 R_{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo, en el que dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo.

10 En algunos modos de realización, G es N.

En algunos modos de realización, E es O.

15 En algunos modos de realización, L es $N(R_6)$.

En algunos modos de realización, L es O.

20 En algunos modos de realización, R_1 se selecciona de hidrógeno, $N(R_7)(R_8)$, $O(R_9)$ o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con acilo.

25 En algunos modos de realización, R_1 es $N(R_7)(R_8)$, y R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en los que dichos alquilo, acilicicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, alquilamino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo, arilo y heteroarilo.

30 En algunos modos de realización, R_1 es $N(R_7)(R_8)$, R_7 es hidrógeno y R_8 es cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado sustituido con alquilo.

En algunos modos de realización, R_1 es $N(R_7)(R_8)$, R_7 es hidrógeno y R_8 es 4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-ilo.

35 En algunos modos de realización, R_1 es $N(R_7)(R_8)$, R_7 es hidrógeno y R_8 es acilo sustituido con alquilamino o heterociclilo saturado y parcialmente insaturado sustituido con alquilo.

En algunos modos de realización, R_1 es $N(R_7)(R_8)$, R_7 es hidrógeno y R_8 es (dimetilamino)but-2-eno-carbonilo o (1-metil-pirrolidin-2-il)-acrilóilo.

40 En algunos modos de realización, R_1 es $O(R_9)$, y R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, acilo y alcoxi.

45 En algunos modos de realización, R_1 es $O(R_9)$, y R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, acilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo o alcoxi.

50 En algunos modos de realización, R_1 es $O(R_9)$, y R_9 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, piperacilcarbonilo, ciclopropilo o tetrahidrofuranilo, de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más de fluoro o metilo.

En algunos modos de realización, R_1 es heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con acilo.

55 En algunos modos de realización, R^1 es heterociclilo parcialmente insaturado sustituido con acrilóilo. En algunos modos de realización, R_1 es tetrahidropiridilo sustituido con acrilóilo.

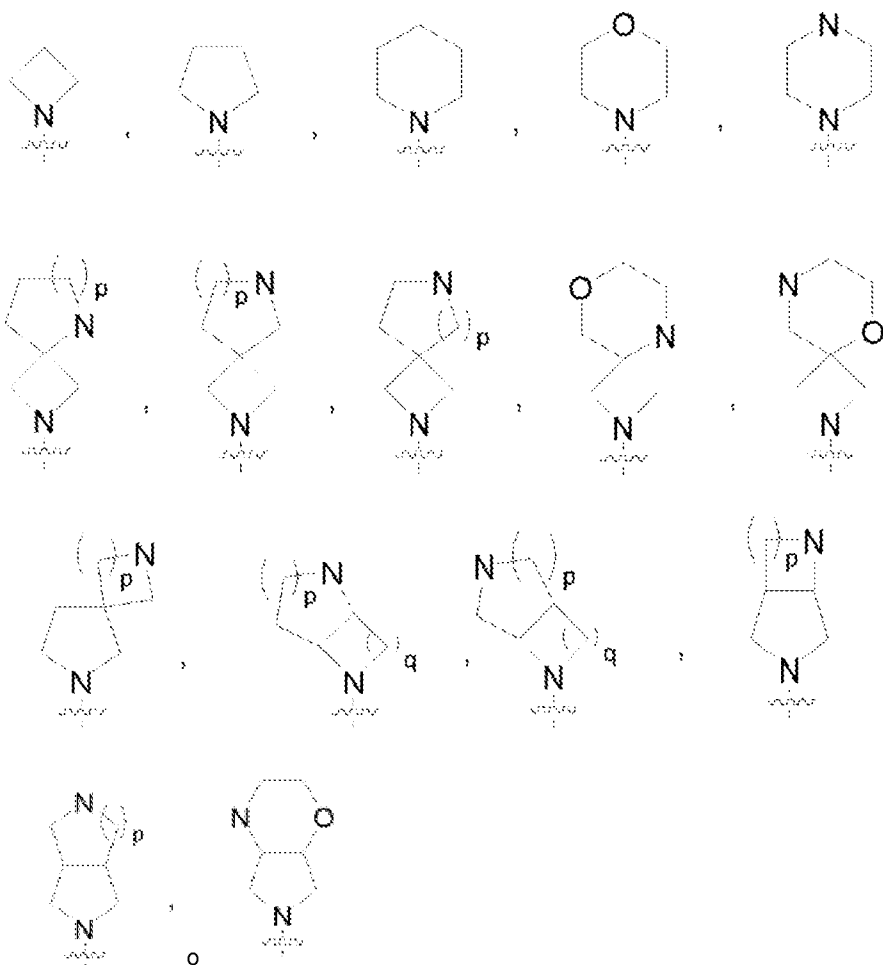
60 En algunos modos de realización, L es $N(R_6)$, y R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, carboxi, carbamoilo, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado y $N(R_{10})(R_{11})$.

65 En algunos modos de realización, L es $N(R_6)$, y R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye

opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado y $N(R_{10})(R_{11})$.

5 En algunos modos de realización, la frase " R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 9 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 9 miembros formado a partir de R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen. En determinados modos de realización, dicha frase se refiere a un anillo espirocíclico de 4 a 9 miembros formado a partir de R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen. En determinados modos de realización, dicha frase se refiere a un anillo condensado de 4 a 9 miembros formado a partir de R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen.

10 En algunos modos de realización, L es $N(R_6)$, y R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman:



15 de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y $N(R_{10})(R_{11})$, en los que p es 1, 2 o 3, y q es 1, 2 o 3.

En determinados modos de realización, p es 1 o 2.

En determinados modos de realización, p es 1.

En determinados modos de realización, p es 2.

En determinados modos de realización, q es 1 o 2.

En determinados modos de realización, q es 1.

En determinados modos de realización, q es 2.

En algunos modos de realización, el anillo heterocíclico formado por R_2 y R_6 conjuntamente con el átomo de

- nitrógeno al que se unen se sustituye con uno o más grupos seleccionados de fluoro, metilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, ciclopropilo o dimetilamino. En determinados modos de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con uno o más grupos fluoro. En determinado modo de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con uno o más grupos metilo. En determinados modos de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con uno o más 2-fluoroetilo. En determinados modos de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con uno o más 2,2-difluoroetilo. En determinados modos de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con uno o más ciclopropilo. En determinados modos de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con uno o más dimetilamino. En determinado modo de realización, dicho anillo heterociclilo se sustituye con fluoro y metilo.
- 5 En algunos modos de realización, L es O, y R₂ se selecciona de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).
- 10 En algunos modos de realización, L es O, y R₂ se selecciona de cicloalquilo saturado C₄₋₆ o heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros, en el que dicho cicloalquilo saturado C₄₋₆ y heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).
- 15 En algunos modos de realización, L es O, y R₂ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo, de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).
- 20 En algunos modos de realización, R₂ se sustituye opcionalmente con uno o más de grupos seleccionados de metilo, fluoro, ciclopropilo y dimetilamino. En determinados modos de realización, R₂ se sustituye con uno o más grupos metilo. En determinados modos de realización, R₂ se sustituye con uno o más grupos fluoro. En determinados modos de realización, R₂ se sustituye con uno o más grupos ciclopropilo. En determinados modos de realización, R₂ se sustituye con uno o más grupos dimetilamino. En determinados modos de realización, R₂ se sustituye con uno o más grupos metilo y uno o más grupos fluoro.
- 25 En algunos modos de realización, R₃ es halógeno.
- 30 En determinados modos de realización, R₃ es cloro.
- 35 En algunos modos de realización, R₃ es alquilo C₁₋₆.
- En determinados modos de realización, R₃ es metilo.
- 40 En algunos modos de realización, R₄ es hidrógeno.
- En algunos modos de realización, L es N(R₆), R₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, N(R₇)(R₈) y O(R₉), y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, y N(R₁₀)(R₁₁).
- 45 En determinados modos de realización, L es N(R₆), R₁ es N(R₇)(R₈), y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, y N(R₁₀)(R₁₁). En determinados modos de realización, R₇ es hidrógeno, y R₈ es cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado sustituido con alquilo. En determinados modos de realización, R₇ es hidrógeno, y R₈ es 4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-ilo.
- 50 En determinados modos de realización, L es N(R₆), R₁ es O(R₉), R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo o alcoxilo, y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente
- 55 En determinados modos de realización, L es N(R₆), R₁ es O(R₉), R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo o alcoxilo, y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente
- 60 En determinados modos de realización, L es N(R₆), R₁ es O(R₉), R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo o alcoxilo, y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente
- 65 En determinados modos de realización, L es N(R₆), R₁ es O(R₉), R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo o alcoxilo, y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente

del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, y N(R₁₀)(R₁₁).

En determinados modos de realización, L es N(R₆), R₁ es O(R₉), R₉ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o tetrahidrofuranilo, de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más fluoro, y R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterociclilo saturado de 4 a 9 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, y N(R₁₀)(R₁₁).

En algunos modos de realización, L es O, y R₂ se selecciona de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).

En algunos modos de realización, L es O y R₂ se selecciona de cicloalquilo saturado C₄₋₆ o heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros, en el que dicho cicloalquilo saturado C₄₋₆ y heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).

En algunos modos de realización, L es O y R₂ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo o piperidinilo, de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).

En algunos modos de realización, R₁ es O(R₉), R₉ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo o alcoxilo, L es O y R₂ se selecciona de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).

En determinados modos de realización, R₁ es O(R₉), R₉ es alquilo C₁₋₆, L es O y R₂ se selecciona de cicloalquilo saturado C₄₋₆ o heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros, en el que dicho cicloalquilo saturado C₄₋₆ y heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-morfolinoquinazolin-4-amina;

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina;

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)ciclobutoxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(4-metilpiperacin-1-il)quinazolin-4-amina;
- 5 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxiquinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-4-amina;
- 10 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(difluorometoxi)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- 15 cis-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- trans-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 20 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-5-amina;
- 25 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- 30 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- 35 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((S)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 40 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 45 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isopropoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isopropoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 50 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- 55 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina;
- 60 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina;
- (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 65 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-

- metoxiquinazolin-4-amina;
- 5 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 10 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina;
- 15 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina;
- 20 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 25 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4R)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(5-metil-8-oxa-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina;
- 30 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(4-metilhexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxacin-6(2H)-il)quinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 35 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 40 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 45 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 50 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina;
- 55 N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-4,6-diamina;
- 60 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metoxi-d3)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 65 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metoxi-d3)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-

- diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- 5 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina;
- 10 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina;
- 15 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(6-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-2-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinazolin-4-amina;
- 20 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(4-metiloctahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(3-metil-3,7-diazabicciclo[4.2.0]octan-7-il)quinazolin-4-amina;
- 25 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(3-metil-3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-ciclopropil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 30 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-(2,2-difluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-(2,2-difluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 35 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1S,5S)-2-(metil-d3)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1S,5S)-2-(2-fluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 40 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1S,5S)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina;
- (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-amina;
- 45 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-amina;
- 50 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 55 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina;
- 60 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
- 65 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1-ciclopropil-3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-

metoxiquinazolin-4-amina;

1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H-il)prop-2-en-1-ona;

(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H-il)prop-2-en-1-ona;

1-(5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H-il)prop-2-en-1-ona;

1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

(R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo;

2,4-dimetilpiperacina-1-carboxilato de 4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il);

(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;

(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;

(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida;

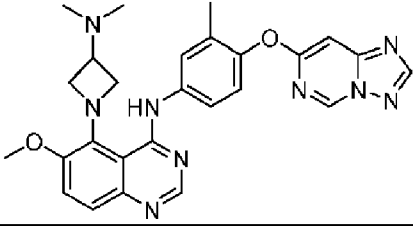
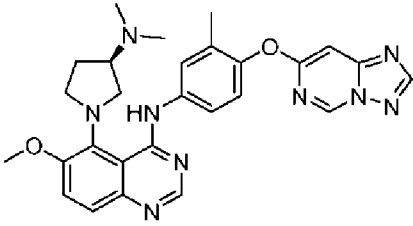
(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida;

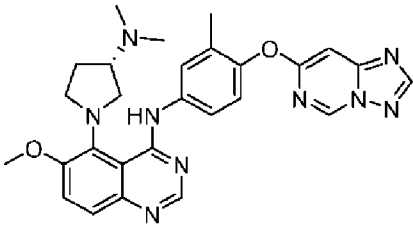
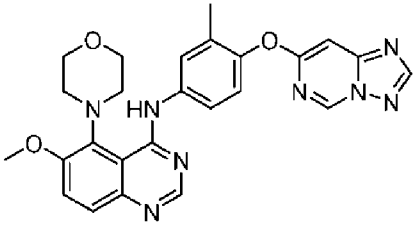
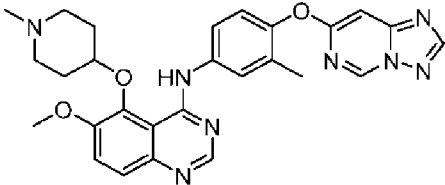
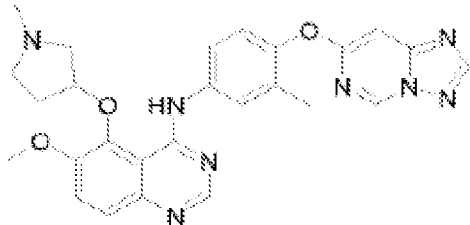
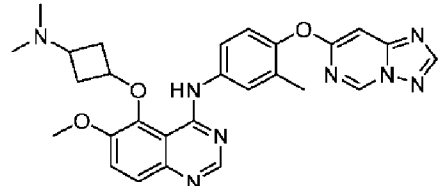
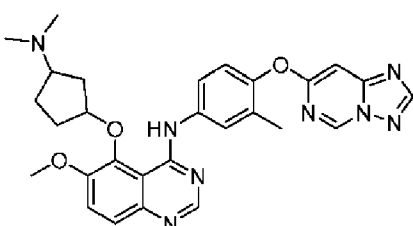
(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida; y

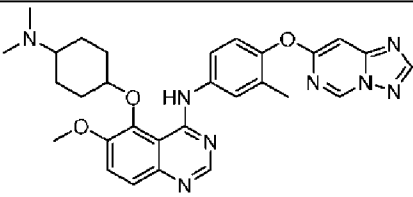
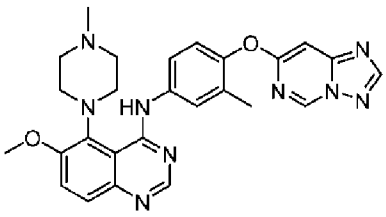
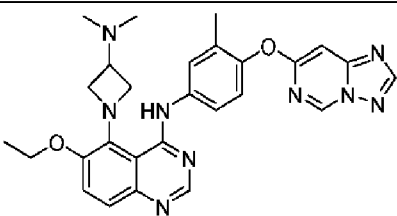
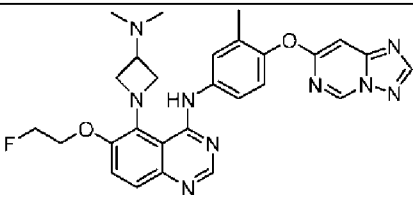
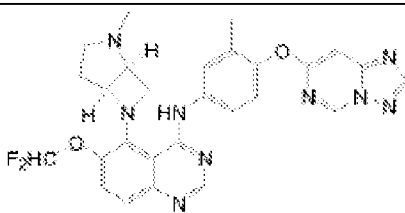
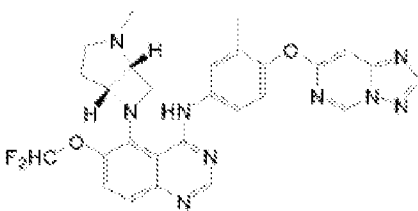
(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida.

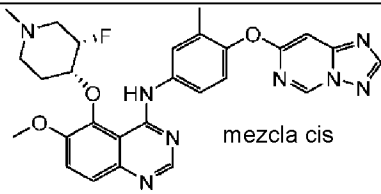
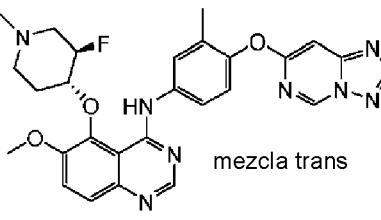
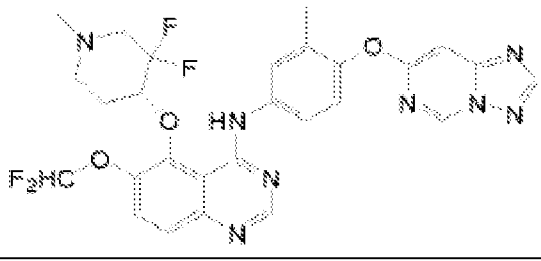
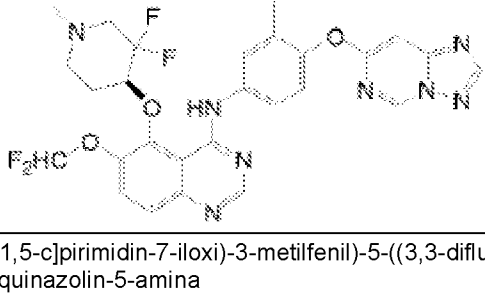
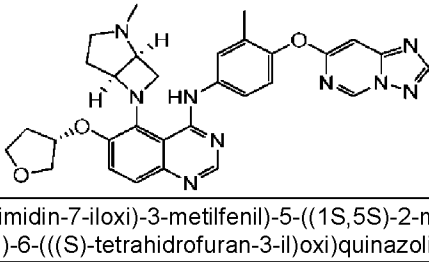
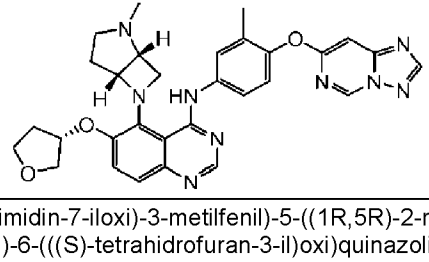
Los compuestos ejemplares de la presente divulgación se exponen en la tabla 1 a continuación.

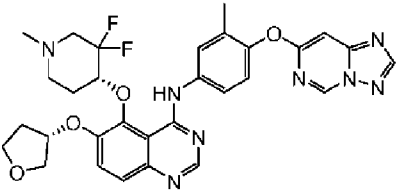
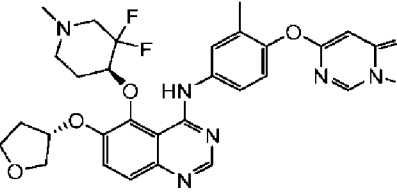
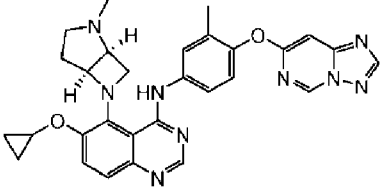
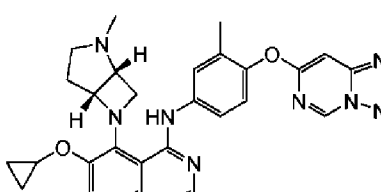
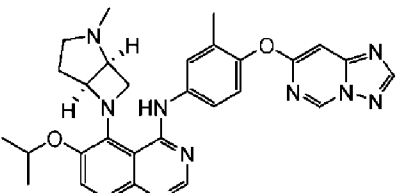
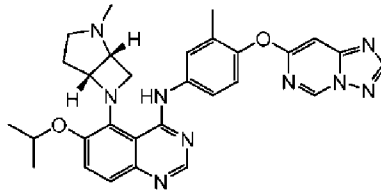
Tabla 1

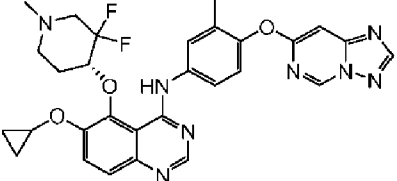
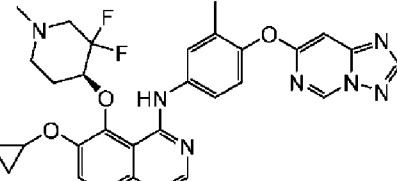
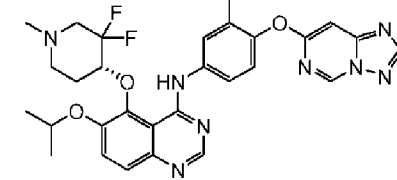
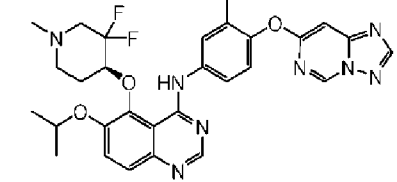
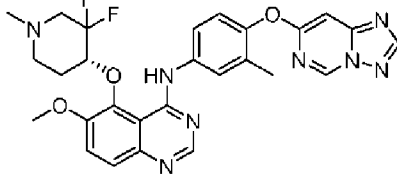
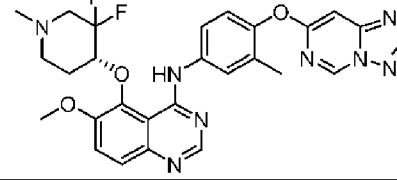
N.º de comp.	Estructura y nombre del compuesto
1	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H-il)prop-2-en-1-ona
2	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida

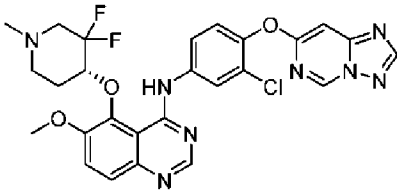
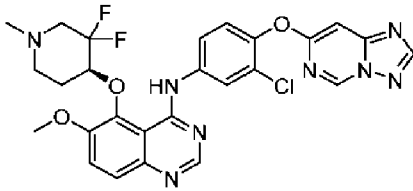
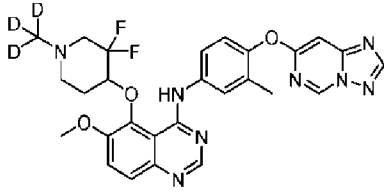
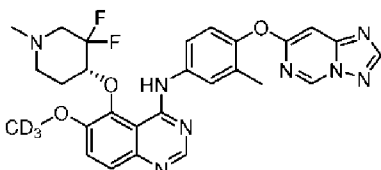
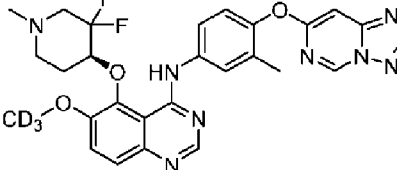
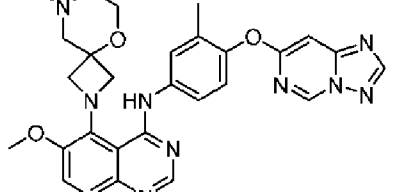
3	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
4	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-morfolinoquinazolin-4-amina
5	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina
6	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-amina
7	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)ciclobutoxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
8	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

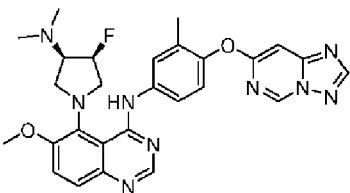
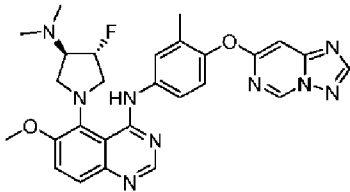
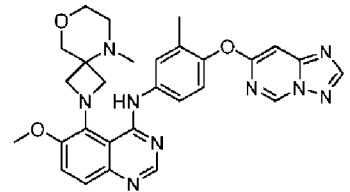
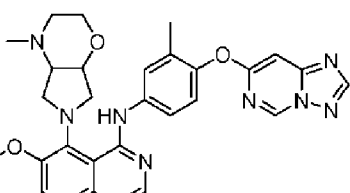
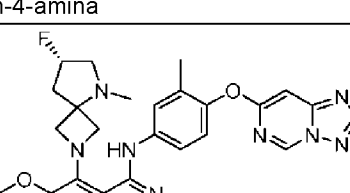
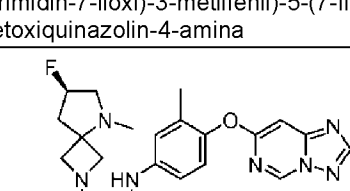
9	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4-(dimetilamino)ciclohexil)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
10	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(4-metilpiperacin-1-il)quinazolin-4-amina
11	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxiquinazolin-4-amina
12	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-4-amina
13	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(difluorometoxi)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
14	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina

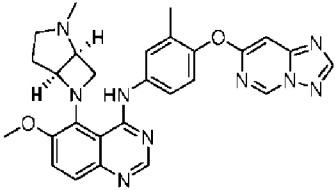
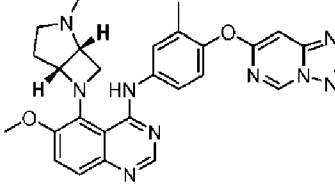
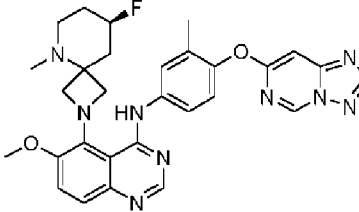
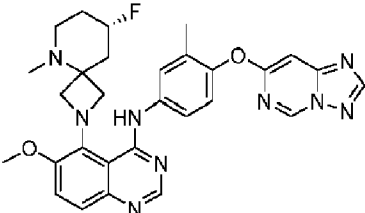
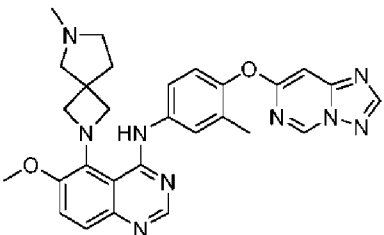
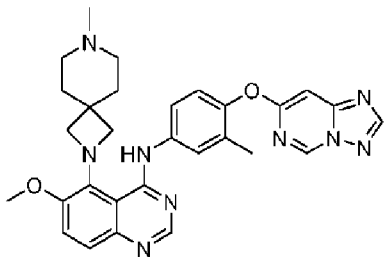
15	 mezcla cis
16	 mezcla trans
17	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina
18	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-5-amina
19	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina
20	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina

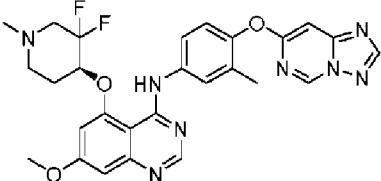
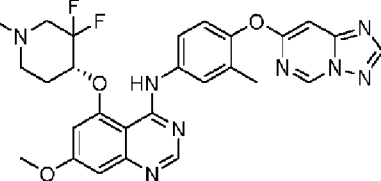
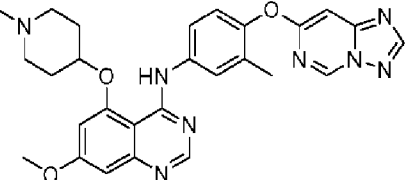
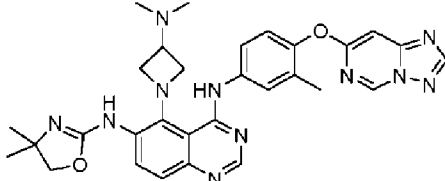
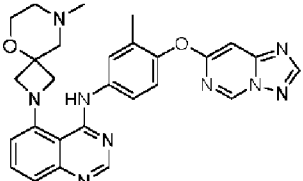
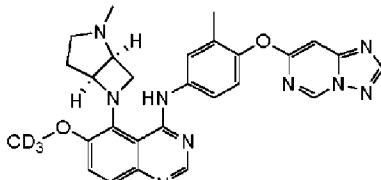
21	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina
22	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((S)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina
23	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
24	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
25	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isopropoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
26	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isopropoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina

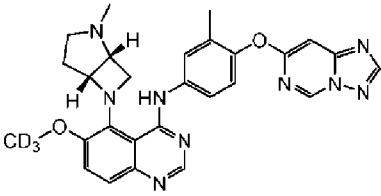
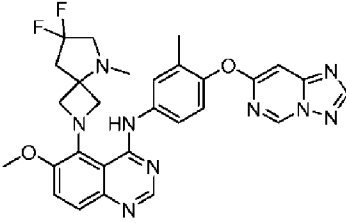
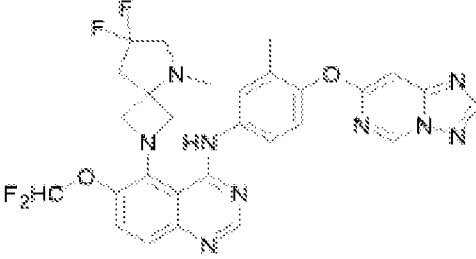
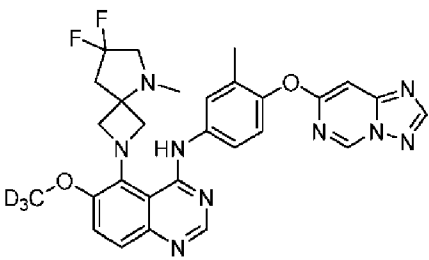
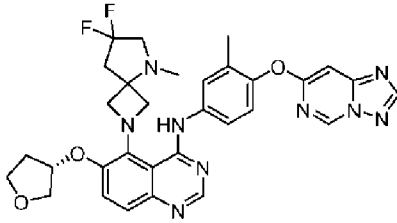
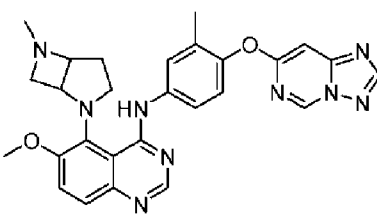
27	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina
28	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina
29	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina
30	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina
31	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
32	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

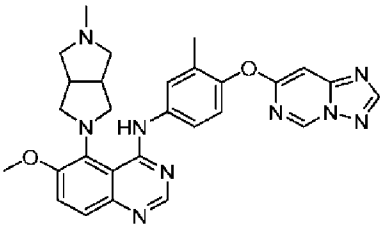
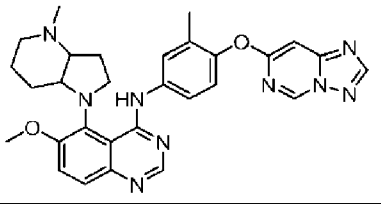
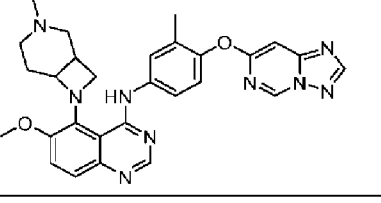
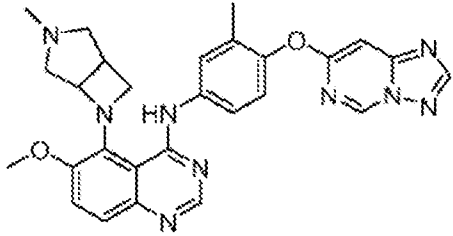
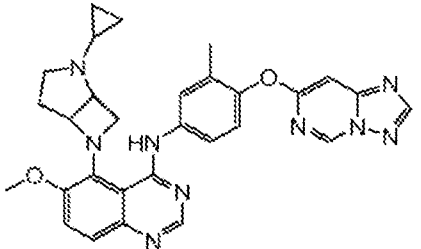
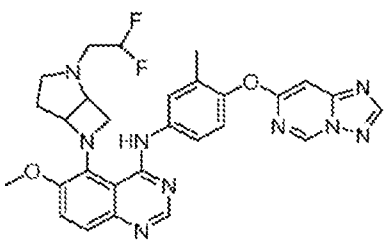
33	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
34	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
35	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
36	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina
37	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina
38	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina

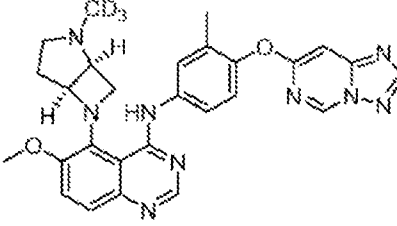
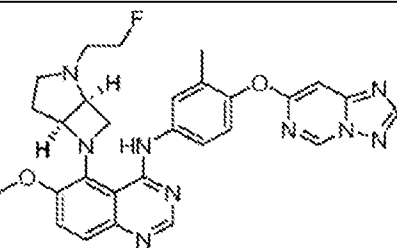
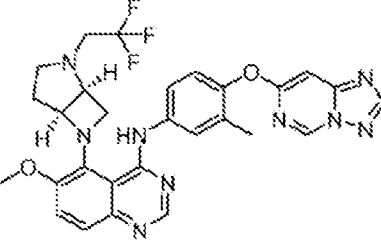
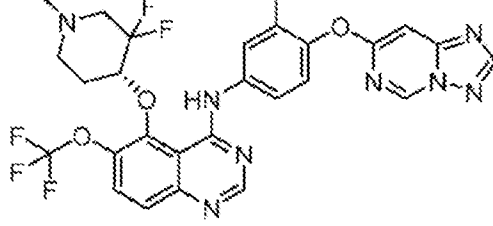
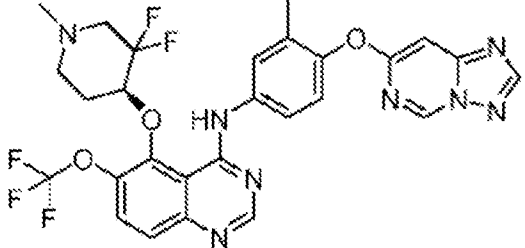
39	
	N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
40	
	N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4R)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
41	
	N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(5-metil-8-oxa-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina
42	
	N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(4-metilhexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxacin-6(2H)-il)quinazolin-4-amina
43	
	(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
44	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina

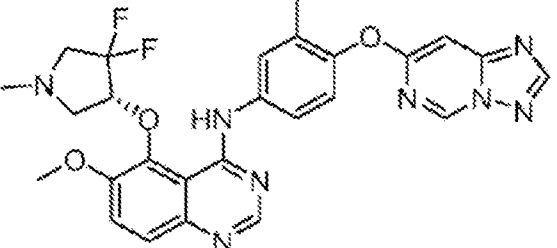
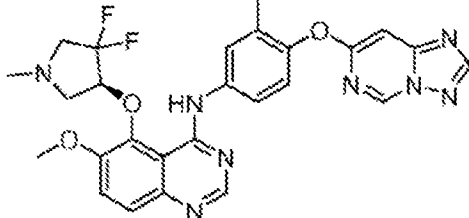
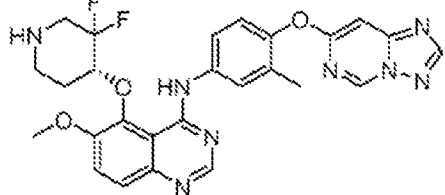
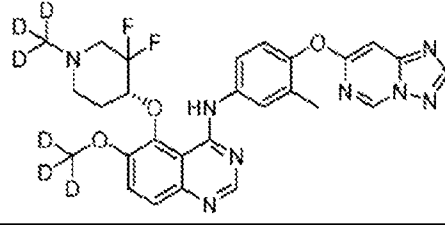
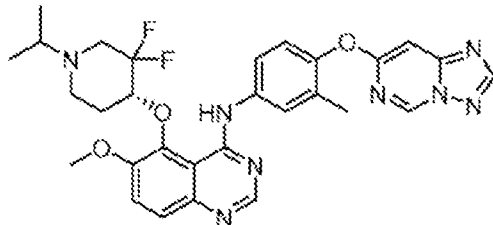
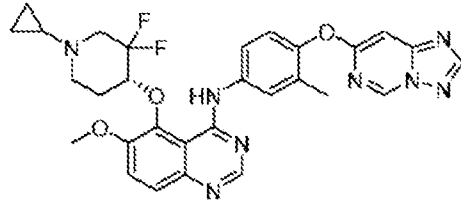
45	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
46	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
47	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina
48	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina
49	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-amina
50	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina

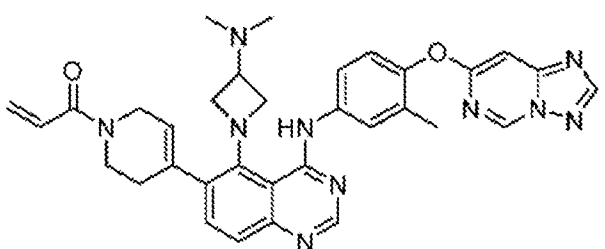
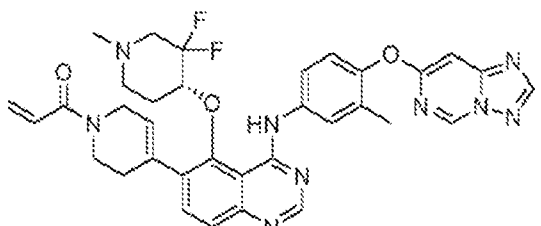
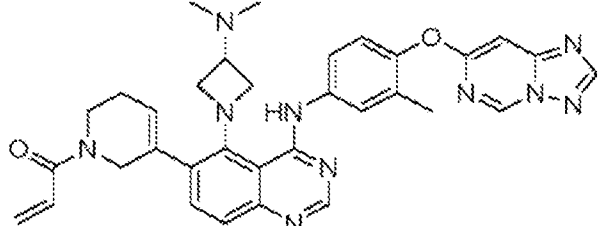
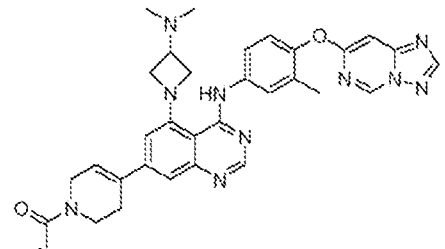
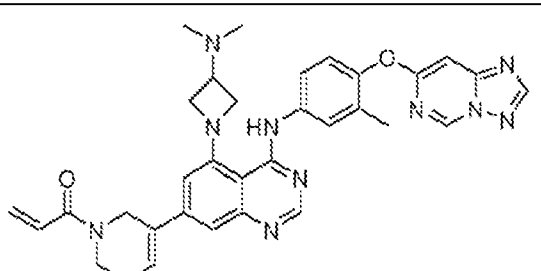
51	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina*
52	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina*
53	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-7-metoksi-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina*
54	 N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-4,6-diamina
55	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina
56	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metoksi-d3)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina

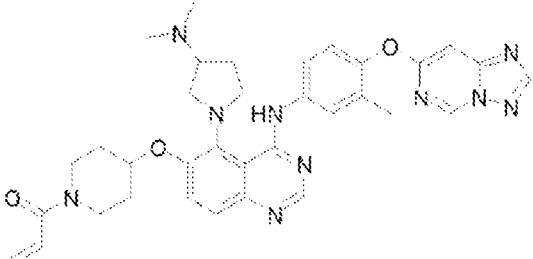
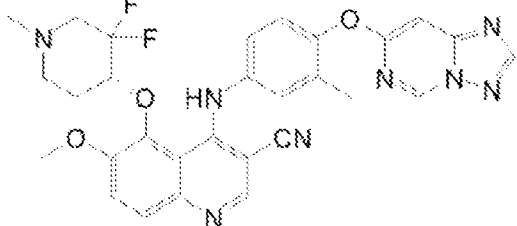
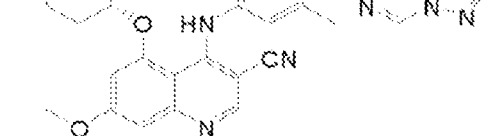
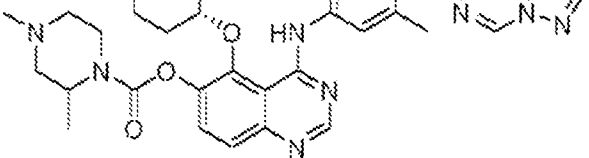
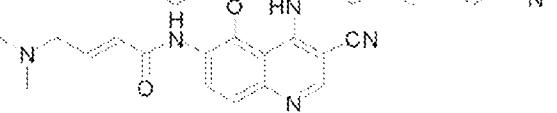
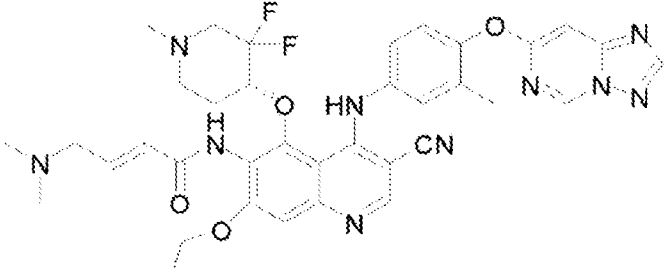
57	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metoxi-d3)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazaespiro[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
58	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
59	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina
60	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina
61	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina
62	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(6-metil-2,6-

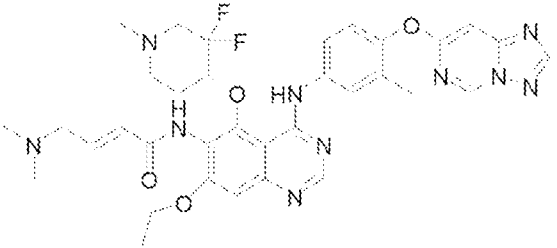
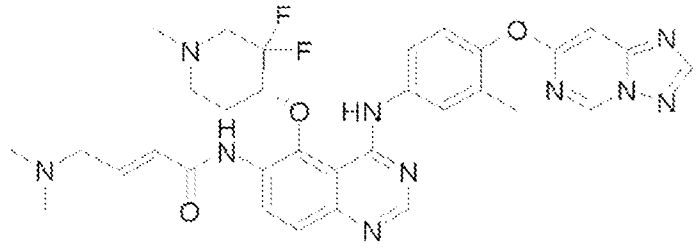
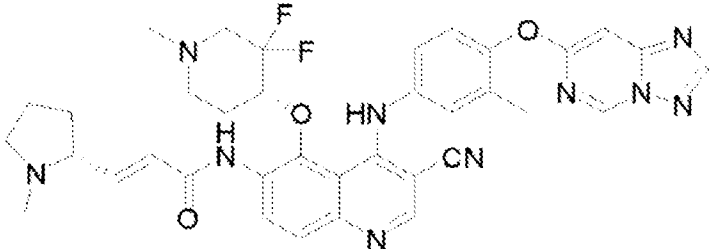
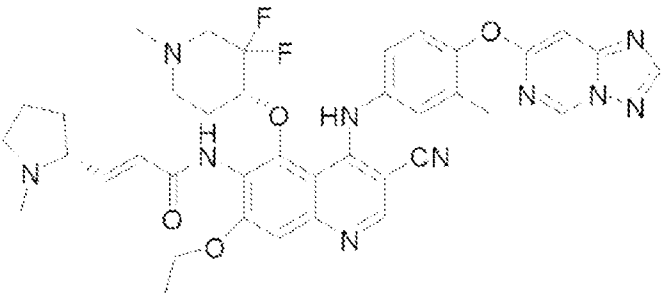
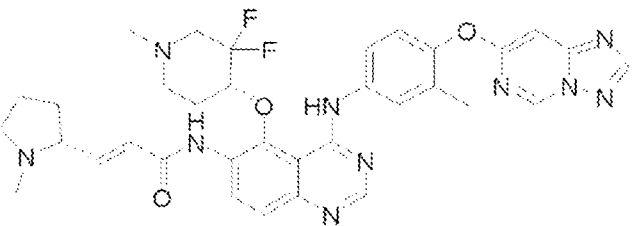
	diazabicciclo[3.2.0]heptan-2-il)quinazolin-4-amina
63	 N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinazolin-4-amina
64	 N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(4-metiloctahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)quinazolin-4-amina
65	 N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(3-metil-3,7-diazabicciclo[4.2.0]octan-7-il)quinazolin-4-amina
66	 N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(3-metil-3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
67	 N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-ciclopropil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina
68	 N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-(2,2-difluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina

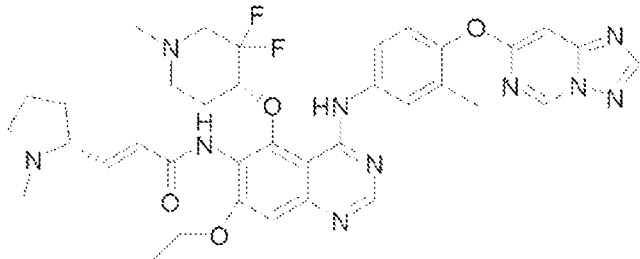
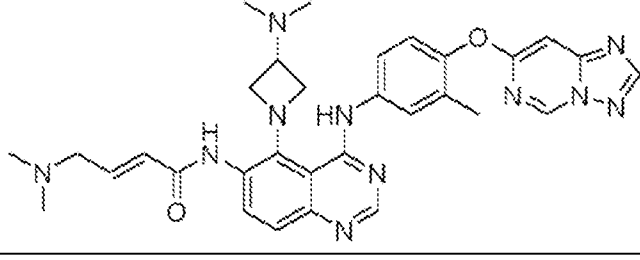
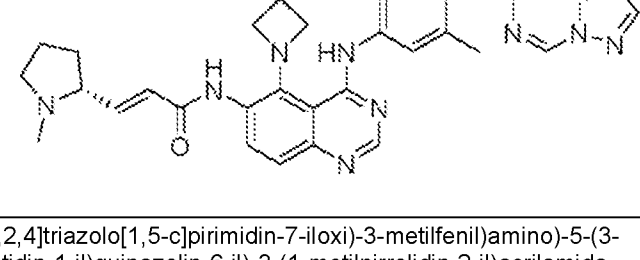
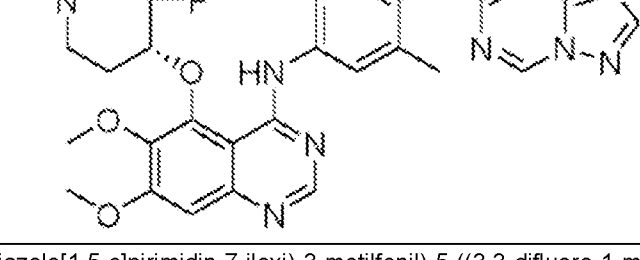
	diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
69	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-((1S,5S)-2-(metil-d3)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
70	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1S,5S)-2-(2-fluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina
71	 N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-((1S,5S)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina
72	 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoksi)quinazolin-4-amina
73	 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoksi)quinazolin-4-amina

74	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
75	
	(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
76	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
77	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina
78	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
79	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1-ciclopropil-3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

	il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina
80	 1-(4-(4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
81	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
82	 1-(5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
83	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona*
84	 1-(5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona*

85	
	1-(4-((4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
86	
	(R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo
87	
	(R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinolin-3-carbonitrilo*
88	
	2,4-dimetilpiperacin-1-carboxilato de 4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-ilo
89	
90	

	(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida*
91	
	(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida*
92	
	(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
93	
	(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida
94	
	(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida*
95	
	(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida

96	
	(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida*
97	
	(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
98	
	(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida
99	
	(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina

*Compuestos de referencia

- 5 Los compuestos proporcionados en el presente documento se describen con referencia tanto a fórmulas genéricas como a compuestos específicos. Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en una serie de formas o derivados diferentes, todos dentro del alcance de la presente divulgación. Estos incluyen, por ejemplo, tautómeros, estereoisómeros, mezclas racémicas, regioisómeros, sales, profármacos, formas solvatadas, diferentes formas cristalinas o polimorfos y metabolitos activos.
- 10 Los compuestos de la presente divulgación pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por tanto, los compuestos según la invención y las composiciones de los mismos pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros. En determinados modos de realización, los compuestos de la presente divulgación son compuestos enantiopuros. En

determinados modos de realización, se proporcionan mezclas de enantiómeros o diastereómeros.

El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

Además, determinados compuestos, como se describe en el presente documento, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como isómero Z o bien E, a menos que se indique de otro modo. La presente divulgación engloba adicionalmente los compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, de forma alternativa, como mezclas de diversos isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de enantiómeros. Además de los compuestos mencionados anteriormente *per se*, la presente divulgación también engloba composiciones que comprenden uno o más compuestos.

Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" incluye todos y cada uno de los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, los "isómeros" incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, entrando todos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, en algunos modos de realización, un estereoisómero se puede proporcionar sustancialmente libre de uno o más estereoisómeros correspondientes, y también se puede denominar "estereoquímicamente enriquecido".

Cuando es preferente un enantiómero particular, en algunos modos de realización, se puede proporcionar sustancialmente libre del enantiómero opuesto, y también se puede denominar "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido", como se usa en el presente documento, quiere decir que el compuesto está compuesto de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En determinados modos de realización, el compuesto está compuesto de al menos aproximadamente un 90 % en peso de un enantiómero preferente. En otros modos de realización, el compuesto está compuesto de al menos aproximadamente un 95 %, 98 % o 99 % en peso de un enantiómero preferente. Los enantiómeros preferentes se pueden aislar a partir de mezclas racémicas por cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica, incluyendo la cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse por síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Los compuestos de la presente divulgación también pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas dichas formas se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, imina-enamina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico (por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol). Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace. Los tautómeros pueden estar en equilibrio o bloquearse estéricamente en una forma por una sustitución apropiada. Se pretende que los compuestos de la presente divulgación identificados por su nombre o estructura como una forma tautómera particular incluyan otras formas tautómeras a menos que se especifique de otro modo.

Los compuestos de la presente divulgación también incluyen profármacos, derivados metabólicos activos (metabolitos activos), intermedios activos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, el término "profármacos" se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que, cuando se metabolizan en condiciones fisiológicas o cuando se convierten por solvólisis, proporcionan el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidos, solvatos o hidratos del compuesto activo. Típicamente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una o más propiedades de manipulación, administración y/o metabólicas ventajosas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante la metabolización, el grupo éster se escinde para proporcionar el fármaco activo. Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, proporciona el compuesto activo. Los profármacos pueden pasar de la forma de profármaco a la forma activa en una única etapa o pueden tener una o más formas intermedias que por sí mismas pueden tener actividad o pueden estar inactivos. La preparación y uso de profármacos se analiza en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Como se usa en el presente documento, el término "metabolito", por ejemplo, metabolito activo, se superpone con el profármaco como se describe anteriormente. Por tanto, dichos metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan además a compuestos farmacológicamente activos que son derivados resultantes del proceso metabólico en el cuerpo de un sujeto. Por ejemplo, dichos metabolitos pueden resultar de oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto o sal o profármaco administrado. De estos, los metabolitos activos son dichos compuestos derivados farmacológicamente activos. Para los profármacos, el compuesto profármaco es, en general, inactivo o de menor actividad que el producto metabólico. Para metabolitos activos, el compuesto original puede ser un compuesto activo o bien puede ser un profármaco inactivo.

Los profármacos y los metabolitos activos se pueden identificar usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini *et al*, 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan *et al.*, J Pharm Sci 86:756-757; Bagshawe, 1995, DrugDev Res 34:220-230; Wermuth, *supra*.

Como se usa en el presente documento, el término "intermedio activo" se refiere a un compuesto intermedio en el procedimiento de síntesis, que presenta la misma o esencialmente la misma actividad biológica que el compuesto sintetizado final.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden formular como o estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. A menos que se especifique lo contrario, un compuesto proporcionado en el presente documento incluye sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprende una formulación y/o con los sujetos que se tratan con la misma.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique de otro modo, incluye sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables contempladas incluyen, pero no se limitan a, mono, bis, tris, tetraquis y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas en las cantidades y concentraciones en las que se administran. La preparación de dichas sales puede facilitar el uso farmacológico modificando las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Las modificaciones útiles en las propiedades físicas incluyen reducir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosa e incrementar la solubilidad para facilitar la administración de mayores concentraciones del fármaco.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos tales como aquellas que contienen sulfato, cloruro, clorhidrato, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas tales como las que contienen benzetina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, t-butilamina, etilendiamina, meglumina, procaina, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y cinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol. Por ejemplo, véase Pharmaceutical Sciences de Remington, 19.^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002. Dichas sales se pueden preparar usando las bases correspondientes apropiadas.

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto se puede disolver en un disolvente adecuado, tal como una solución acuosa o acuosa de alcohol que contenga el ácido apropiado y, a continuación, aislarse evaporando la solución. Por tanto, si el compuesto particular es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

De forma similar, si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica

u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como L-glicina, L-lisina y L-arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfina y piperacina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

También se ha de entender que los compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas, formas solvatadas (por ejemplo, formas hidratadas) y formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas o polimórficas), y la presente divulgación pretende englobar todas dichas formas.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" o "forma solvatada" se refiere a formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o bien no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen la tendencia de atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando, por tanto, un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua conserva su estado molecular como H₂O. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Como se usa en el presente documento, los términos "forma cristalina", "formas polimórficas" y "polimorfos" se pueden usar de manera intercambiable, y quieren decir estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, de las que todas tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectro infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, conformación cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la tasa de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden provocar que predomine una forma cristalina. Los polimorfos cristalinos de los compuestos se pueden preparar por cristalización en diferentes condiciones.

La presente divulgación también pretende incluir todos los isótopos de los átomos en los compuestos. Los isótopos de un átomo incluyen átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, a menos que se especifique de otro modo, se pretende que hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo o yodo en los compuestos de la presente divulgación también incluyan sus isótopos, tales como, pero sin limitarse a, ¹H, ²H, ³H, ¹¹C, ¹²C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁴N, ¹⁵N, ¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³²S, ³³S, ³⁴S, ³⁶S, ¹⁷F, ¹⁹F, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br, ¹²⁷I y ¹³¹I. En algunos modos de realización, el hidrógeno incluye protio, deuterio y tritio. En algunos modos de realización, el carbono incluye ¹²C y ¹³C.

Síntesis de los compuestos

La síntesis de los compuestos proporcionados en el presente documento, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se ilustra en los esquemas de síntesis en los ejemplos. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar usando cualquier técnica de síntesis orgánica conocida y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías de síntesis posibles y, por tanto, estos esquemas son solo ilustrativos y no pretenden limitar otros procedimientos posibles que se pueden usar para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento. Adicionalmente, las etapas en los esquemas son para una mejor ilustración y se pueden cambiar como sea apropiado. Los modos de realización de los compuestos en los ejemplos se sintetizaron con propósitos de investigación y potencialmente para su presentación a organismos públicos.

Las reacciones para preparar compuestos de la presente divulgación se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados, que se pueden seleccionar fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular por un experto en la técnica.

La preparación de compuestos de la presente divulgación puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Se puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Las reacciones se pueden vigilar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede vigilar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo,

UV-visible), espectrometría de masas o por procedimientos cromatográficos tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas (CLEM) o cromatografía en capa fina (TLC). Los compuestos se pueden purificar por un experto en la técnica por una variedad de procedimientos, incluyendo la cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883) y cromatografía en sílice de fase normal.

Las estructuras de los compuestos en los ejemplos se caracterizan por resonancia magnética nuclear (RMN) y/o cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM). El desplazamiento químico por RMN (δ) se da en la unidad de 10^{-6} (ppm). Los espectros de RMN de ^1H se registran en soluciones de CDCl_3 , CD_3OD o $\text{DMSO}-d_6$ (informados en ppm) en un instrumento Varian (400 MHz), usando tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia (0,0 ppm).

La medición de EM se lleva a cabo usando el espectrómetro de masas Shimadzu 2010 o el MSD Agilent 6110A o el espectrómetro de masas con TOF 1969A usando procedimientos de electronebulización, químicos y de ionización por impacto de electrones de una gama de instrumentos.

La medición de TLC se lleva a cabo usando gel de sílice Yantai Huanghai HSGF254 o placas Anhui Liang Chen Gui Yuan. Las placas de gel de sílice usadas para TLC son de 0,15 mm ~ 0,2 mm. Las placas de gel de sílice usadas para separar y purificar productos por TLC son de 0,4 mm ~ 0,5 mm.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters).

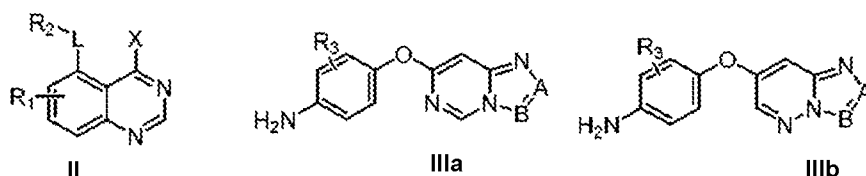
Los materiales de partida conocidos de la presente divulgación se pueden sintetizar usando o de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, o se pueden adquirir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Adamas-beta, TCI o Accela ChemBio Co., Ltd, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Se adquirieron tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), dioxano y 1,1,2,2-tetracloroetano de Aldrich en frascos con sello Sure y se usaron como se recibieron.

A menos que se especifique de otro modo, las reacciones de la presente divulgación se realizaron todas bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con membranas de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de jeringuilla. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó con calor.

Con propósitos ilustrativos, lo que sigue muestra la vía de síntesis general para preparar los compuestos de la presente divulgación, así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías de síntesis para sintetizar los compuestos según la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se analizan a continuación, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación se pueden modificar además en vista de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

Vía de síntesis general

En algunos modos de realización, los compuestos de fórmula (IVb) proporcionados en el presente documento se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (II):



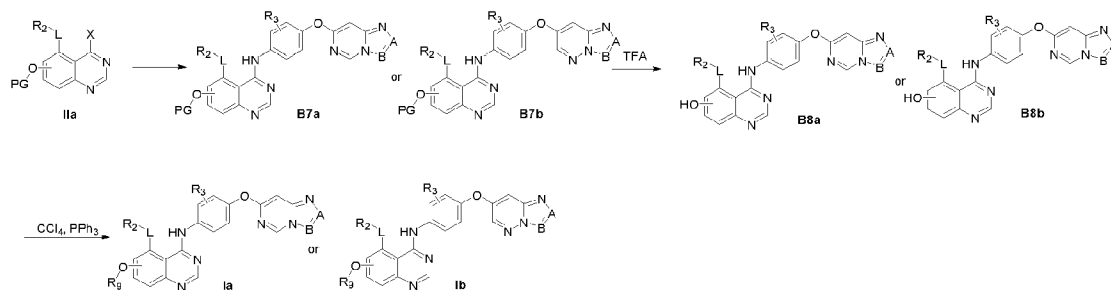
en la que X es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno) con un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) (base libre, cuando se desea obtener la base libre a partir de la sal, la sal se puede tratar con una base adecuada, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) en presencia de un ácido adecuado. R_1 , R_2 , R_3 y L tienen cualquiera de los significados definidos en el presente documento excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario. Un ácido adecuado es, por ejemplo, un ácido orgánico tal como pTSH. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, un

alcohol tal como isopropanol a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-100 °C).

En determinados modos de realización, el compuesto de fórmula (II), en la que X es un átomo de halógeno, se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb) en ausencia de cualquier disolvente y ácido o base. En dicha reacción, el desplazamiento del grupo saliente halógeno X da como resultado la formación del ácido HX *in situ* y la autocatálisis de la reacción. Convenientemente, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte adecuado, por ejemplo, isopropanol, dioxano o N,N-dimetilacetamida. Las condiciones adecuadas para esta reacción son como se describe anteriormente.

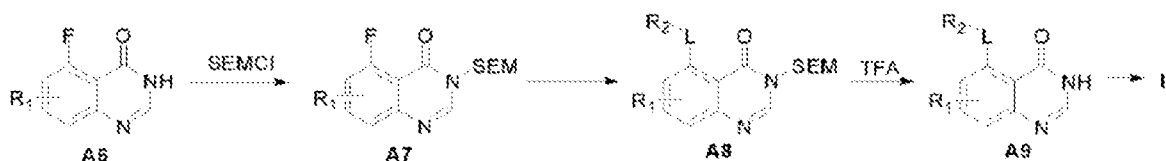
En general, los grupos protectores se pueden elegir de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión y se pueden introducir por procedimientos convencionales. Los grupos protectores se pueden retirar por cualquier procedimiento conveniente como se describe en la literatura o se conoce por el químico experto como apropiado para la retirada del grupo protector en cuestión, tales como procedimientos que se eligen para efectuar la retirada del grupo protector con una alteración mínima de los grupos en otras partes de la molécula.

El esquema 1 ilustra la síntesis de algunas quinazolininas enlazadas a éter de fórmula (Ia) (cuando R₁ en los compuestos de fórmula (IVb) de la presente divulgación es O(R₉)), en la que PG es un grupo protector adecuado (tal como MOM). De acuerdo con el esquema 1, se puede hacer reaccionar 4-cloro-6-oxi-quinazolina de fórmula (IIa) (en la que X es cloro) con una anilina adecuada de fórmula (IIIa) o (IIIb) en condiciones de acoplamiento estándar como se describe anteriormente para proporcionar el compuesto de fórmula (B7). Después de la reacción con la anilina, el grupo de protección opcional se puede retirar en condiciones adecuadas, tales como en presencia de TFA, para proporcionar el compuesto de fórmula (B8). El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (B8) se puede acoplar con un haluro de alquilo adecuado R₉-X en presencia de una base apropiada, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o Cs(OH)₂ en un disolvente orgánico (tal como DMF o acetona) para proporcionar el compuesto de fórmula (Ia). De forma alternativa, R₉-OH se puede usar en lugar de R₉-X si el alcohol se ha convertido en un grupo saliente activado, tal como un tosilato. Aún en otro enfoque, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (B8) se puede acoplar con un alcohol R₉-OH en condiciones de Mitsunobu estándar, tales como DIAD/PPh₃ en THF, para proporcionar el compuesto de fórmula (Ia).



Esquema 1

En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (II) se puede obtener por procedimientos convencionales. El esquema 2 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (II). Como se muestra en el esquema 2, un compuesto de fórmula (A6) en la que R₁, R₂ y L tienen cualquiera de los significados definidos en el presente documento excepto que se protege cualquier grupo funcional si es necesario, se puede hacer reaccionar con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o una mezcla de tetracloruro de carbono y trifetilfosfina, después de lo que se retira cualquier grupo protector que esté presente por medios convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano o N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como una base orgánica, por ejemplo, diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 150 °C, preferentemente a o cerca de la temperatura de reflujo del disolvente de reacción.



Esquema 2

Etapa 1:

El material de partida de fórmula (A6) está disponible comercialmente o se puede preparar usando procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem. 1952, 17, 164-176 y J. Med. Chem. 1996, 39, 1823-1835.

El material de partida de fórmula (A6) se protegió con un grupo protector amino adecuado, por ejemplo, SEM en presencia de una base adecuada.

Etapa 2:

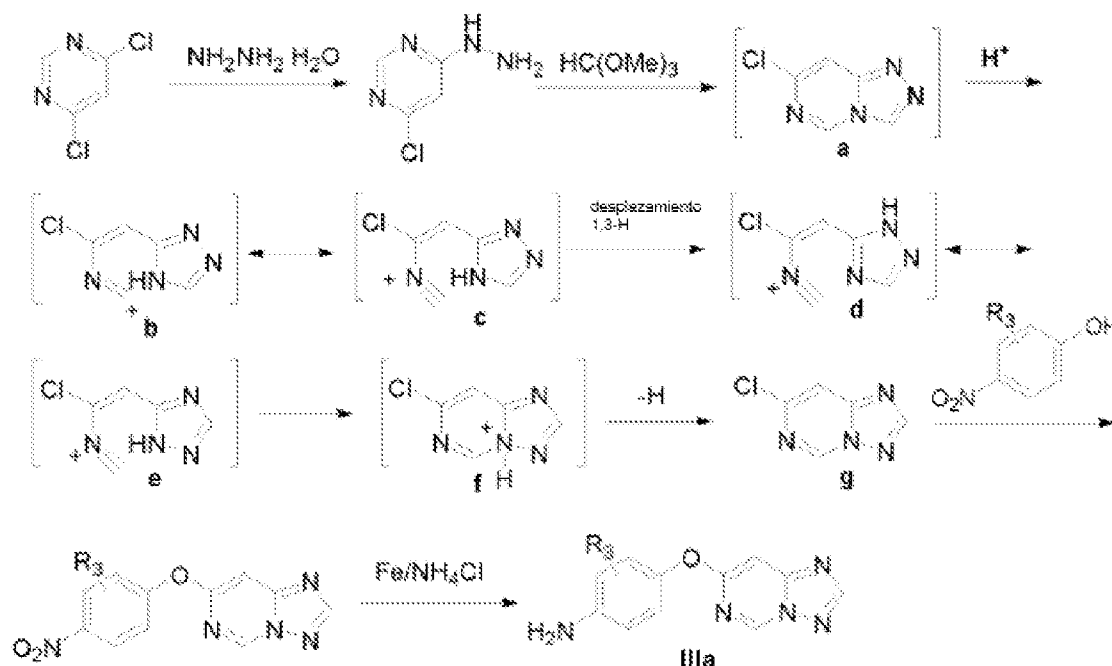
La reacción se realiza convenientemente en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas son como se describe en el presente documento, por ejemplo, hidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida. El esquema 1 es en particular adecuado para la preparación de compuestos de fórmula II en la que L es O.

Etapa 3:

El grupo de protección opcional en el compuesto de fórmula (A9) se puede retirar en condiciones adecuadas, tales como TFA para la desprotección de SEM.

En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (IIIa) adecuado para su uso en el esquema 1 se puede preparar de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 3. Una pirimidina adecuadamente sustituida con dicloro se puede hacer reaccionar con $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en EtOH para proporcionar un intermedio de hidracinilpirimidina. La conversión de este intermedio en 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina se puede lograr por tratamiento con $\text{HC}(\text{OMe})_3$ a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 90 °C. Se hace reaccionar fenol con una 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina opcionalmente sustituida en presencia de Cs_2CO_3 en MeCN a 60 °C. El grupo nitro de 4-nitrofenoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina se puede reducir al compuesto de anilina deseado de fórmula (IIIa) usando procedimientos de reducción estándar tales como $\text{Fe}/\text{NE}_4\text{Cl}$.

Previamente, se creía que la reacción de ciclación del intermedio de hidracinilpirimidina con $\text{HC}(\text{OMe})_3$ produce 7-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina, como se muestra en el esquema 3 de la solicitud PCT PCT/CN2018/106098, que se cede al mismo solicitante y divulga la presente invención. Sin embargo, los autores de la invención han descubierto sorprendentemente que, de hecho, fue 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina la que se produjo a partir de la reacción de ciclación mencionada anteriormente, en lugar de 7-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina, como resultado de un reordenamiento que se produjo espontáneamente durante la reacción de ciclación (véase el esquema 3 a continuación).

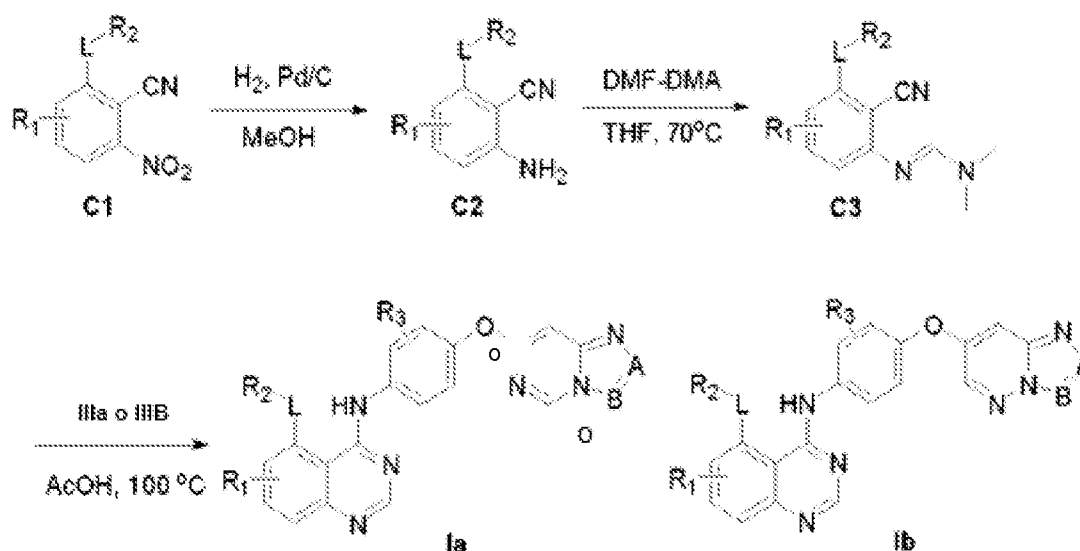


Esquema 3

Específicamente, como se muestra en el esquema 3, en este caso, se supone que el compuesto **a** se va a protonar para generar una sal de amonio, facilitando la apertura del anillo para dar la sal de iminio **b** que está en resonancia con la sal de nitrilio **c**. Posteriormente, el desplazamiento de hidrógeno da como resultado la formación de la sal de viniliminio unida a triazol **d**. La reciclación por ataque nucleofílico intramolecular en otro átomo de nitrógeno del anillo de triazol da, después de la desprotonación de **f**, la [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina **g** aislada. La fuerza impulsora del reordenamiento observado se basa en el hecho de que el sistema de anillo de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina es termodinámicamente más estable que su isómero, a saber, [1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidina.

Este reordenamiento espontáneo inesperado se confirmó por el crecimiento y caracterización de monocristales del intermedio de fórmula (IIIa), que identificó la estructura química correcta (véase la figura 1). También se ha confirmado que la reacción del intermedio de hidracinilpirimidina con HC(OMe)₃ como se ilustra en el esquema 3 del documento PCT/CN2018/106098 necesariamente proporcionó 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina y, por tanto, todos los compuestos obtenidos en etapas posteriores se basaron en los intermedios que comprendían [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-ilo en lugar de [1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-ilo, como se corrige en la presente divulgación.

En algunos modos de realización, los compuestos de fórmula (IVb) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 4 (en el que R₁ está en la posición indicada en la fórmula (IVb)).



Esquema 4

Etapas 1:

El material de partida de fórmula (C1) está disponible comercialmente o se puede preparar usando procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describe en J. Org. Chem. 1952, 17, 164-176. La reducción selectiva de los compuestos de fórmula (C1) se llevó a cabo usando un reductor adecuado, por ejemplo, H₂ con Pd/C en disolventes tales como THF o metanol.

Etapas 2:

La reacción de los compuestos de fórmula (C2) con DMF-DMA se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (tal como THF) a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 50-100 °C para obtener los compuestos de fórmula (C3).

Etapas 3:

La reacción de cierre del anillo de quinazolina se realizó con los compuestos de fórmula (IIIa) o (IIIb) en presencia de ácido (tal como AcOH, pTSH) a una temperatura de 50-120 °C.

Uso de los compuestos

En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IVb), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que muestran alta actividad inhibidora contra la tirosina cinasa receptora de tipo I, en particular, HER2.

Como se usa en el presente documento, el término "actividad inhibidora contra la tirosina cinasa receptora de tipo I" se refiere a una disminución de la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de fórmula (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en relación con la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I en ausencia del compuesto de fórmula (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una disminución de la actividad de este tipo se puede deber a la interacción directa del compuesto de fórmula (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la tirosina cinasa receptora de tipo I, o debido a la interacción del compuesto de fórmula (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más de otros factores que, a su vez, afectan a la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I uniéndose directamente a la tirosina cinasa receptora de tipo I, provocando que (directa o indirectamente) otro factor disminuya la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de tirosina cinasa receptora de tipo I presente en la célula u organismo.

En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación son inhibidores selectivos de HER2 sobre otras tirosina cinasas receptoras de tipo I, tales como EGFR natural (wt-EGFR).

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor selectivo de HER2" o "inhibe selectivamente HER2" quiere decir que un compuesto proporcionado inhibe HER2 en al menos un ensayo descrito en el presente documento (por ejemplo, bioquímico o celular) sobre otras tirosina cinasas receptoras de tipo I, tales como wt-EGFR. En algunos modos de realización, el término "inhibidor selectivo de HER2 sobre EGFR" o "inhibe selectivamente HER2 sobre EGFR" quiere decir que un compuesto proporcionado tiene la CI_{50} para wt-EGFR al menos 10 veces mayor, al menos 20 veces mayor, al menos 30 veces mayor, al menos 40 veces mayor, al menos 50 veces mayor, al menos 60 veces mayor, al menos 70 veces mayor, al menos 80 veces mayor, al menos 90 veces mayor, al menos 100 veces mayor, al menos 200 veces mayor, al menos 300 veces mayor, al menos 400 veces mayor, al menos 500 veces mayor, al menos 600 veces mayor, al menos 700 veces mayor, al menos 800 veces mayor, al menos 900 veces mayor, al menos 1000 veces mayor, al menos 2000 veces mayor que la CI_{50} para HER2, como se determina por los ensayos descritos en el presente documento.

En consecuencia, se proporcionan compuestos de fórmula (IVb), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores de HER2 altamente potentes y son altamente selectivos para HER2 en relación con EGFR. Dichos compuestos permitirán el tratamiento de cánceres que se pueden tratar inhibiendo HER2, por ejemplo, cánceres que expresan o sobreexpresan HER2, de una manera relativamente selectiva, minimizando, de este modo, los potenciales efectos secundarios asociados con la inhibición de otras cinasas tales como EGFR.

En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación no son sustratos de glucoproteína P (Pgp), ni sustratos del miembro 2 de la subfamilia G del casete de unión a ATP (ABCG2 o BCRP). Como se usa en el presente documento, el término "sustrato de Pgp" quiere decir que un compuesto dado es susceptible de transportarse de regreso a la luz intestinal (en el caso de Pgp distribuida en el epitelio intestinal), vías biliares (en el caso de Pgp distribuida en hepatocitos), filtrado urinario (en el caso de Pgp distribuida en las células del túbulo proximal del riñón), capilares (en el caso de Pgp distribuida en las células endoteliales capilares que componen la barrera hematoencefálica y la barrera hematotesticular) y similares, por la Pgp. Como se usa en el presente documento, el término "sustrato de BCRP" quiere decir que se bloquea la absorción de un compuesto dado en la membrana apical del intestino, la barrera hematotesticular, la barrera hematoencefálica y las membranas de las células progenitoras hematopoyéticas y otras células madre, en particular la barrera hematoencefálica, por BCRP. Por lo tanto, se proporcionan compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que demuestran una buena penetración cerebral en sujetos, lo que permite aplicaciones en el tratamiento tanto de cánceres extracraneales como de cáncer metastásico, tales como metástasis cerebrales.

En algunos modos de realización, la susceptibilidad a Pgp y BCRP de un compuesto se puede evaluar por el ensayo de permeabilidad de Pgp MDCK-MDR1 y el ensayo de permeabilidad de BCRP Caco-2, respectivamente, como se describe en detalle en la sección de ejemplos a continuación. En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación muestran una baja susceptibilidad a Pgp con una proporción de salida de MDCK-Pgp (MDCK-Pgp ER) de menos de aproximadamente 5, menos de aproximadamente 4, menos de aproximadamente 3, menos de aproximadamente 2, menos de aproximadamente 1.

En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación pueden tener penetración cerebral *in vivo*, como se determina por el estudio de SOA en ratón descrito en detalle en la sección de ejemplos a continuación. En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación muestran una proporción de concentración en cerebro con respecto a sangre K_p mayor que aproximadamente 0,1, mayor que aproximadamente 0,15, mayor que aproximadamente 0,2, mayor que aproximadamente 0,25, mayor que aproximadamente 0,3, mayor que aproximadamente 0,35, mayor que aproximadamente 0,4, mayor que

aproximadamente 0,45, mayor que aproximadamente 0,5.

En consecuencia, se proporcionan compuestos de fórmula (IVb), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que pueden cruzar la barrera hematoencefálica, sin necesidad de ningún agente para facilitar la entrada por la barrera hematoencefálica. Dichos compuestos permitirán el tratamiento del cáncer metastásico, tal como metástasis cerebrales, en particular metástasis cerebrales de cáncer de mama.

En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación muestran una baja inhibición de hERG, como se determina por el ensayo de inhibición de hERG descrito en detalle en la sección de ejemplos a continuación. En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación muestran una CI_{50} de inhibición de hERG mayor que aproximadamente 2 μ M, mayor que aproximadamente 3 μ M, mayor que aproximadamente 4 μ M, mayor que aproximadamente 5 μ M, mayor que aproximadamente 6 μ M, mayor que aproximadamente 7 μ M, mayor que aproximadamente 8 μ M, mayor que aproximadamente 9 μ M, mayor que aproximadamente 10 μ M. Esto indica que los compuestos proporcionados en el presente documento tienen un bajo riesgo de toxicidad cardíaca *in vivo*.

Como resultado de su actividad inhibidora contra la tirosina cinasa receptora de tipo I (opcionalmente actividad inhibidora de HER2 selectiva), los compuestos de fórmula (IVb), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles en tratamiento, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas al menos en parte por una o más tirosina cinasas receptoras de tipo I, incluyendo cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" pretende englobar tanto el cáncer no metastásico como el cáncer metastásico. En este contexto, el tratamiento del cáncer implica el tratamiento tanto de tumores primarios como de metástasis tumorales.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" pretende tener su significado normal de tratar una enfermedad para aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología subyacente, logrando, de este modo, resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los propósitos de la presente divulgación, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o retardo de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad y remisión (sea parcial o total), sean detectables o indetectables. "Tratamiento" también puede querer decir prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno, así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se va a prevenir la afección o trastorno. El término "tratamiento" también engloba la profilaxis a menos que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de manera correspondiente.

Como se usa en el presente documento, el término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye profilaxis primaria para prevenir la aparición de la enfermedad y profilaxis secundaria con lo que la enfermedad ya se padece y el paciente se protege temporal o permanentemente contra el agravamiento o el empeoramiento de la enfermedad o la aparición de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tratamiento" se usa como sinónimo de "terapia". De manera similar, el término "tratar" se puede considerar como "aplicar tratamiento", donde "tratamiento" es como se define en el presente documento.

En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación poseen propiedades de antiproliferación celular, que se cree que surgen de su actividad inhibidora de tirosina cinasa receptora de tipo I. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente divulgación sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas únicamente o en parte por tirosina cinasas receptoras de tipo I, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto antiproliferativo mediado únicamente o en parte por la inhibición de las tirosina cinasas receptoras de tipo I. En algunos modos de realización, dicha enfermedad o afección tratada proporcionando un efecto antiproliferativo son cánceres sensibles a la tirosina cinasa receptora de tipo I, que incluyen, pero sin limitarse a, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y cáncer de ovario, u otras enfermedades de proliferación celular tales como la psoriasis.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento.

En algunos modos de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En algunos modos de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas únicamente o en parte por tirosina cinasas receptoras de tipo I.

En algunos modos de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina cinasa receptora de tipo I.

5 En algunos modos de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a HER2.

10 En algunos modos de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Composición farmacéutica

15 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica comprende uno o más compuestos de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Una "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, es una formulación que contiene los compuestos de la presente divulgación en una forma adecuada para su administración a un sujeto. En algunos modos de realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos, sobres, sellos, pastillas para chupar, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pulverizador, ungüento, pasta, crema, loción, gel, parche, medicamento inhalatorio o supositorio. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto o sal divulgado, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad terapéuticamente eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una variedad de vías, incluyendo oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches y medicamentos inhalatorios. En algunos modos de realización, el compuesto de la presente divulgación se mezcla en condiciones estériles con un excipiente farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que se requiera.

40 Como se usa en el presente documento, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" quiere decir un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que, en general, es seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipiente que es aceptable para su uso veterinario así como uso farmacéutico en seres humanos. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de dichos excipientes. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" también engloba "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable".

El excipiente, vehículo o diluyente particular o usado dependerá de los medios y el propósito para el que se aplican los compuestos de la presente divulgación. Los disolventes se seleccionan, en general, en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros disolventes no tóxicos que sean solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Los excipientes, diluyentes y vehículos, y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos, tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como soroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; glúcidos tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos, tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). La composición también puede comprender uno o más agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, fluidificantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes

saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento). Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences 16.^a edición, Osol, A. ed. (1980). Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo, que es útil para el suministro de un fármaco (tal como los compuestos divulgados en el presente documento y, opcionalmente, un agente quimioterápico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen habitualmente en una formación de bicapa, similar a la disposición de lípidos de las membranas biológicas.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido).

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden estar recubiertas o sin recubrir para modificar su disgregación y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tubo gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o apariencia, usando en cualquier caso agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales bien conocidos en la técnica.

Las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas, en general, contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino conjuntamente con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo, poli(estearato de oxietileno)), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite de vaselina (tal como

vaselina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua, en general, contienen el ingrediente activo conjuntamente con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite de vaselina tal como, por ejemplo, vaselina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales de derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitano de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contengan, además del ingrediente activo, dichos vehículos, que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, en general, se pueden obtener formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

Las formulaciones para administración transdérmica pueden estar en forma de parches cutáneos transdérmicos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Se pueden preparar formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco de acuerdo con procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.

La composición (o formulación) farmacéutica para su aplicación se puede envasar en una variedad de modos dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. Por ejemplo, un artículo para su distribución puede incluir un recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una ficha técnica que describe el contenido del recipiente. La ficha técnica también puede incluir advertencias apropiadas. Las composiciones también se pueden envasar en recipientes de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para su inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas en el momento de su uso se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase descrita previamente.

En otro aspecto, también se proporcionan composiciones veterinarias que comprenden un compuesto de fórmula (IVb) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo conjuntamente con un vehículo veterinario. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para presentar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar por cualquier procedimiento de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, la estatura y la salud del sujeto; la naturaleza y grado de la afección; la tasa de administración; el medicamento o combinación de medicamentos seleccionados para su administración; y el juicio del médico prescriptor. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada se pueden determinar por experimentación rutinaria que esté dentro de la habilidad y el criterio del médico.

En algunos modos de realización, las composiciones farmacéuticas se pueden formular de modo que se pueda administrar una dosificación de entre 0,001-500 mg/kg de peso corporal/día, por ejemplo, 0,01-400 mg/kg de peso corporal/día, 0,01-300 mg/kg de peso corporal/día, 0,1-200 mg/kg de peso corporal/día, 0,1-150 mg/kg de peso corporal/día, 0,1-100 mg/kg de peso corporal/día, 0,5-100 mg/kg de peso corporal/día, 0,5-80 mg/kg de peso corporal/día, 0,5-60 mg/kg de peso corporal/día, 0,5-50 mg/kg de peso corporal/día, 1-50 mg/kg de peso corporal/día, 1-40 mg/kg de peso corporal/día de los compuestos de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis todavía más grandes sin provocar ningún efecto secundario nocivo, siempre que dichas dosis más grandes se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración durante todo el día. Para información adicional sobre las vías de administración y las pautas posológicas, véase el capítulo 25.3 del volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

En algunos modos de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como primer ingrediente activo, y comprenden además un segundo ingrediente activo.

En algunos modos de realización, el segundo ingrediente activo de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica tiene actividades complementarias al compuesto de fórmula I, de modo que no se vean afectados de forma adversa entre sí. Dichos ingredientes están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito previsto.

En determinados modos de realización, el segundo ingrediente activo puede ser cualquier agente antitumoral conocido en la técnica. El agente antitumoral se puede seleccionar de las siguientes categorías:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tales como TKI (tales como lapatinib, neratinib y afatinib); agentes alquilantes del ADN (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas como ifosfamida, bendamustina, melfalán, clorambucilo, busulfano, temozolomida y nitrosoureas como carmustina); antimetabolitos (por ejemplo, capecitabina, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, pirarubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como Taxol y Taxotere e inhibidores de polocinasas); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y camptotecina); inhibidores de los mecanismos de reparación del ADN tales como cinasa CHK; inhibidores de proteína cinasa dependientes de ADN; inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP, incluyendo olaparib); e inhibidores de Hsp90 tales como tanespimicina y retaspimicina, inhibidores de cinasa ATR (tales como AZD6738); e inhibidores de cinasa WEE 1 (tales como AZD1775/MK-1775);

(ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno); reguladores por disminución del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant); antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de ciproxerona y CASODEX™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida)); antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina y buserelina); gestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol); inhibidores de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano); inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida; e inhibidores de p38 tales como los divulgados en las publicaciones de EE. UU. n.ºs 2004/0176325, 2004/0180896 y 2004/0192635;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno de urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-ErbB2 tal como trastumuzab [HERCEPTIN™] y el anticuerpo anti-ErbB1 cetuximab [C225]), conjugados de fármaco-anticuerpo (por ejemplo, T-

DM1), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina-treonina cinasa (por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas de la familia del factor de crecimiento epidérmico tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)); inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; e inhibidores de MEK tales como PD325901 y compuestos tales como los divulgados en la publicación de patente de EE. UU. 2004/0116710;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, tales como, pero sin limitarse a, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab, un inhibidor de tirosina cinasa receptora de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), sorafenib, vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y cediranib (AZD2171); compuestos tales como los divulgados en las solicitudes de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354; y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina), o inhibidores de las angiopoyetinas y sus receptores (Tie-1 y Tie-2), inhibidores de PLGF, inhibidores del ligando de tipo delta (DLL-4);

(vi) agentes dañinos vasculares tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las publicaciones PCT n.^{os} WO 99/02166, WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) tratamientos antisentido (por ejemplo, los que están dirigidos a las dianas enumeradas anteriormente tales como ISIS 2503 y antisentido anti-ras);

(viii) enfoques de genoterapia, incluyendo, por ejemplo, GVAXTM, enfoques para reemplazar genes anómalos tales como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalo, enfoques de GDEPT (profarmacoterapia enzimática dirigida a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la genoterapia de multirresistencia;

(ix) interferón;

(x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, pero sin limitarse a, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; enfoques para disminuir la anergia de los linfocitos T o la función reguladora de los linfocitos T; enfoques que potencian las respuestas de los linfocitos T a los tumores, tales como anticuerpos bloqueadores frente a CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab y tremelimumab), B7H1, PD-1 (por ejemplo, BMS-936558 o AMP-514), PD-L1 (por ejemplo, MEDI4736) y anticuerpos agonistas frente a CD137; enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas; enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas; enfoques que usan anticuerpos frente a antígenos asociados a tumores y anticuerpos que reducen los tipos de células diana (por ejemplo, anticuerpos anti-CD20 no conjugados tales como rituximab, anticuerpos anti-CD20 radiomarcados Bexxar y Zevalin, y anticuerpo anti-CD54 Campath); enfoques que usan anticuerpos antiidióticos; enfoques que potencian la función de los linfocitos citolíticos naturales; y enfoques que utilizan conjugados anticuerpo-toxina (por ejemplo, anticuerpo anti-CD33 Mylotarg); inmunotoxinas tales como moxetumomab pasudotox; agonistas del receptor de tipo toll 7 o del receptor de tipo toll 9;

(xi) potenciadores de la eficacia, tales como la leucovorina.

En consecuencia, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antitumoral adicional.

En algún modo de realización, el agente antitumoral adicional se selecciona del grupo que consiste en TKI (tales como lapatinib, neratinib y afatinib), agentes anti-HER2 (por ejemplo, anticuerpos monoclonales tales como trastuzumab, CAF tales como T-DM1) y una combinación de los mismos. En algunos modos de realización, el agente antitumoral adicional incluye capecitabina, anticuerpos anti-HER2 y T-DM1. En algunos modos de realización, hay un agente antitumoral adicional. En algunos modos de realización, hay dos agentes antitumorales adicionales. En algunos modos de realización, hay tres o más agentes antitumorales adicionales.

En algunos modos de realización, la cantidad de agente antitumoral adicional presente en la composición de la presente divulgación no puede ser más de la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente antitumoral como único agente activo. En determinados modos de realización, la cantidad del agente antitumoral adicional en la composición de la presente divulgación variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente antitumoral como único agente terapéuticamente activo.

El/los compuesto(s) de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del/de los mismo(s) y el/los

segundo(s) ingrediente(s) activo(s) se pueden administrar conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto se puede producir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo. Las cantidades del/de los compuesto(s) de fórmula (IVb) y del/de los segundo(s) agente(s) y los momentos de administración relativos se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos quimioterápicos.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación" se refiere a administración simultánea, separada o secuencial. En algunos modos de realización, "combinación" se refiere a administración simultánea. En algunos modos de realización, "combinación" se refiere a administración separada. En algunos modos de realización, "combinación" se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal como para perder el efecto beneficioso de la combinación.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más ingredientes activos, tales como los agentes antitumorales enumerados anteriormente.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más ingredientes activos tales como los agentes antitumorales enumerados anteriormente, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes antitumorales enumerados anteriormente.

En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una primera forma farmacéutica unitaria;

(b) un agente antitumoral seleccionado de los enumerados anteriormente en una segunda forma farmacéutica unitaria; y

(c) recipiente para contener las primera y segunda formas farmacéuticas unitarias.

Compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento

Las afirmaciones con respecto a los procedimientos de tratamiento en el presente documento se refieren a los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en dichos procedimientos.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina cinasa receptora de tipo I en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación, que posee la actividad inhibidora de tirosina cinasa receptora de tipo I, la no susceptibilidad a Pgp y a BCRP y la capacidad de penetración cerebral de los compuestos de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene una enfermedad o afección asociada a la tirosina cinasa receptora de tipo I (por ejemplo, cáncer), o un sujeto que tiene un riesgo incrementado de padecer una enfermedad o afección asociada a la tirosina cinasa receptora de tipo I (por ejemplo, cáncer) en relación con la población en general. En el caso del cáncer, un sujeto que lo necesita puede tener una afección precancerosa. Un "sujeto" incluye un animal de sangre caliente. En algunos modos de realización, el animal de sangre caliente es un ser humano.

En este contexto, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (IVb) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que es eficaz para proporcionar "tratamiento" a un sujeto, o para "tratar" una enfermedad o trastorno asociado a la tirosina cinasa receptora de tipo I en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz puede provocar cualquiera de los cambios observables o mensurables en un sujeto como se describe en la definición de "tratamiento" y "profilaxis" anterior. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño global del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos incluyendo, por ejemplo, el tejido blando

y el hueso; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar hasta cierto grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; reducir la morbilidad y la mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de dichos efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I.

5 Para el tratamiento del cáncer, la eficacia *in vivo*, por ejemplo, se puede medir evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo hasta la progresión (THP) de la enfermedad, las tasas de respuesta (TR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Como se reconoce por los expertos en la técnica, las cantidades eficaces pueden variar dependiendo de la vía de administración, uso del excipiente y la combinación con otros agentes. Por ejemplo, cuando se usa una politerapia, la cantidad del compuesto de fórmula (IVb) o sal farmacéuticamente

10 aceptable descrita en la presente memoria descriptiva y la cantidad del/de los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) son, cuando se combinan, en conjunto eficaces para tratar un trastorno seleccionado en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas están en una "cantidad terapéuticamente eficaz" si, cuando se combinan, son suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa receptora de tipo I como se describe anteriormente.

15 En general, se puede determinar la "cantidad terapéuticamente eficaz" por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el intervalo de dosificación descrito en la presente memoria descriptiva para el compuesto de fórmula (IVb) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un intervalo(s) de dosificación aprobado(s) o de otro modo publicado(s) del/de los otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s).

20 En algunos modos de realización, la enfermedad o afección asociada a la tirosina cinasa receptora de tipo I es un crecimiento celular anómalo o un trastorno hiperproliferativo. Los términos "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se usan de manera intercambiable en la presente solicitud. "Crecimiento celular anómalo", como se usa en el presente documento, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los

25 mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye, por ejemplo, el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina cinasa mutada o sobreexpresión de una tirosina cinasa receptora; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación de tirosina cinasa anómala; (3) cualquier tumor que prolifera por tirosina cinasas receptoras; (4) cualquier tumor que prolifera por activación de serina/treonina cinasa anómala; y (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación de serina/treonina cinasa anómala.

30 En determinados modos de realización, crecimiento celular anómalo en cáncer. En consecuencia, se proporciona un procedimiento de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una

35 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

En algún modo de realización, el cáncer es un cáncer que expresa HER2, un cáncer que sobreexpresa HER2 o un cáncer que sobreexpresa un ligando de HER.

40 Un "cáncer que expresa HER2" es aquel que implica células cancerosas o células tumorales que tienen la proteína HER2 presente en su superficie celular. Un "cáncer que sobreexpresa HER2" es aquel que tiene niveles significativamente mayores de un receptor HER, tal como HER2, en la superficie celular de una célula cancerosa o tumoral, en comparación con una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido. Dicha sobreexpresión se puede

45 provocar por amplificación génica o por transcripción o traducción incrementada.

Un "cáncer que sobreexpresa un ligando de HER" es aquel que produce niveles significativamente mayores del ligando de HER2 en comparación con una célula no cancerosa del mismo tipo de tejido. "Ligando de HER", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que se une y/o activa un receptor HER. Los ejemplos

50 incluyen, sin limitación, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa); anfirregulina; betacelulina; factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF); una herregulina; epirregulina; neurregulina 2 (NRG-2); NRG-3; NRG-4 o cripto (CR-1). Los ligandos de HER que se unen a EGFR incluyen EGF, TGF-alfa, anfirregulina, betacelulina, HB-EGF y epirregulina.

55 La expresión o sobreexpresión del receptor HER o del ligando de HER se puede determinar en un ensayo de diagnóstico o pronóstico evaluando niveles incrementados de la proteína HER presente en la superficie de una célula (por ejemplo, por medio de un ensayo de inmunohistoquímica; IHQ). De forma alternativa, o adicionalmente, se pueden medir los niveles de ácido nucleico que codifica HER en la célula, por ejemplo, por medio de hibridación

60 *in situ* con fluorescencia (FISH; véase el documento WO98/45479 publicado en octubre de 1998), transferencia de Southern o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tales como PCR cuantitativa ultrarrápida (RT-PCR). También se puede estudiar la sobreexpresión del receptor HER midiendo el antígeno secretado (por ejemplo, el dominio extracelular de HER) en un líquido biológico, tal como suero (véase, por ejemplo, la pat. de EE. UU. n.º 4.933.294, presentada el 12 de junio de 1990; el documento WO91/05264, publicado el 18 de abril de 1991; la pat. de EE. UU. n.º 5.401.638, presentada el 28 de marzo de 1995; y Sias *et al.* J. Immunol. Methods 132: 73-80 (1990)). Aparte de los ensayos anteriores, diversos ensayos *in vivo* están disponibles para el médico experto.

65 Por ejemplo, se pueden exponer células dentro del cuerpo del paciente a un anticuerpo que está opcionalmente

marcado con un marcador detectable, por ejemplo, un isótopo radioactivo, y se puede evaluar la unión del anticuerpo a células del paciente, por ejemplo, por barrido externo para detectar radioactividad o analizando una biopsia tomada de un paciente expuesto previamente al anticuerpo.

La expresión o sobreexpresión del receptor HER o del ligando de HER se puede determinar en un ensayo de diagnóstico o pronóstico evaluando niveles de HER o niveles del ligando de HER incrementados en una muestra biológica (tal como una célula cancerosa) del sujeto que se va a tratar. Se pueden usar diversos procedimientos. Por ejemplo, se puede exponer la muestra biológica de prueba a un anticuerpo anti-HER2 que se une a y detecta la proteína HER2 expresada. De forma alternativa, HER2 también se puede detectar a nivel de expresión de ácido nucleico, usando procedimientos tales como qPCR, PCR con retrotranscriptasa, micromatrices, SAGE, FISH y similares. También se puede estudiar la sobreexpresión del receptor HER midiendo el antígeno secretado (por ejemplo, el dominio extracelular de HER) en un líquido biológico, tal como suero (véase, por ejemplo, la pat. de EE. UU. n.º 4.933.294; el documento WO91/05264; la pat. de EE. UU. n.º 5.401.638; y Sias *et al.* J. Immunol. Methods 132: 73-80 (1990)). En algunos modos de realización, la muestra de prueba se deriva de una célula o tejido canceroso, o células inmunitarias infiltrantes del tumor.

En determinados modos de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad hodgkiniana, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de las glándulas paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de partes blandas, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer renal o ureteral, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores de la médula espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En algunos modos de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En algunos modos de realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En algunos modos de realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis cerebrales. En algunos modos de realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis leptomeníngicas. Las "metástasis leptomeníngicas" se producen cuando el cáncer se disemina a las meninges, las capas de tejido que cubren el cerebro y la médula espinal. Las metástasis se pueden diseminar a las meninges a través de la sangre o se pueden desplazar desde metástasis cerebrales, transportadas por el líquido cefalorraquídeo (LCR) que fluye a través de las meninges. En determinados modos de realización, el cáncer metastásico son metástasis cerebrales de cáncer de mama.

En consecuencia, en otro aspecto, se proporciona un procedimiento de tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

El procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina cinasa receptora de tipo I descritas en la presente memoria descriptiva se puede usar como monoterapia. Como se usa en el presente documento, el término "monoterapia" se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que lo necesita. En algunos modos de realización, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

Dependiendo de las enfermedades o afecciones particulares que se van a tratar, el procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina cinasa receptora de tipo I descritas en la presente memoria descriptiva puede implicar, además de la administración del compuesto de fórmula (IVb), uno o más tratamientos adicionales, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia convencional o una combinación de dichos tratamientos adicionales. Como se usa en el presente documento, el término "politerapia" se refiere a la administración de una combinación de múltiples compuestos activos.

Los tratamientos adicionales, tales como agentes antitumorales adicionales, se pueden administrar por separado de los compuestos de la presente divulgación, como parte de una pauta posológica múltiple. De forma alternativa, estos tratamientos adicionales pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclada con los compuestos de la presente divulgación en una única composición.

En algunos modos de realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado al tratamiento con cirugía, radioterapia o quimioterapia convencional.

La radioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de tratamiento: (i) radioterapia externa usando

radiación electromagnética y radioterapia intraoperatoria usando radiación electromagnética; (ii) radioterapia interna o braquiritoterapia; incluyendo radioterapia intersticial o radioterapia intraluminal; o (iii) radioterapia general, que incluye, pero sin limitarse a, yodo 131 y estroncio 89.

5 La quimioterapia puede incluir agentes antitumorales conocidos en la técnica, por ejemplo, agentes antineoplásicos, agentes citostáticos, agentes antiangiogénicos, enfoques de inmunoterapia, potenciadores de la eficacia y similares descritos en la presente memoria descriptiva.

10 Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un procedimiento de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la tirosina cinasa receptora de tipo I en un sujeto que lo necesita, en el que el compuesto de fórmula (IVb) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes antitumorales adicionales.

15 En algunos modos de realización, los uno o más agentes antitumorales adicionales incluyen capecitabina, anticuerpos anti-HER2 y T-DM1.

20 En algunos modos de realización, la enfermedad o afección asociada a la tirosina cinasa receptora de tipo I es una enfermedad o afección asociada a HER2. En algunos modos de realización, la enfermedad o afección asociada a la tirosina cinasa receptora de tipo I es cáncer. En algunos modos de realización, la enfermedad o afección asociada a HER2 incluye cáncer de mama, cáncer gástrico, mCRC, NSCLC o metástasis de los mismos. En determinados modos de realización, las cantidades del compuesto de fórmula (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los uno o más agentes antitumorales adicionales son en conjunto eficaces en la producción de un efecto antineoplásico.

25 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de tratamiento de metástasis cerebrales de cáncer de mama en un sujeto que lo necesita, en el que el compuesto de fórmula (IVb) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes antitumorales adicionales.

30 Ejemplos

Con el propósito de ilustración, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se ha de entender que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un procedimiento para poner en práctica la presente divulgación. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar
35 fácilmente para preparar una serie de otros compuestos de la presente divulgación, y se considera que los procedimientos alternativos para preparar los compuestos de la presente divulgación están dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la presente divulgación se puede realizar satisfactoriamente por modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos de interferencia, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. De
40 forma alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la presente divulgación.

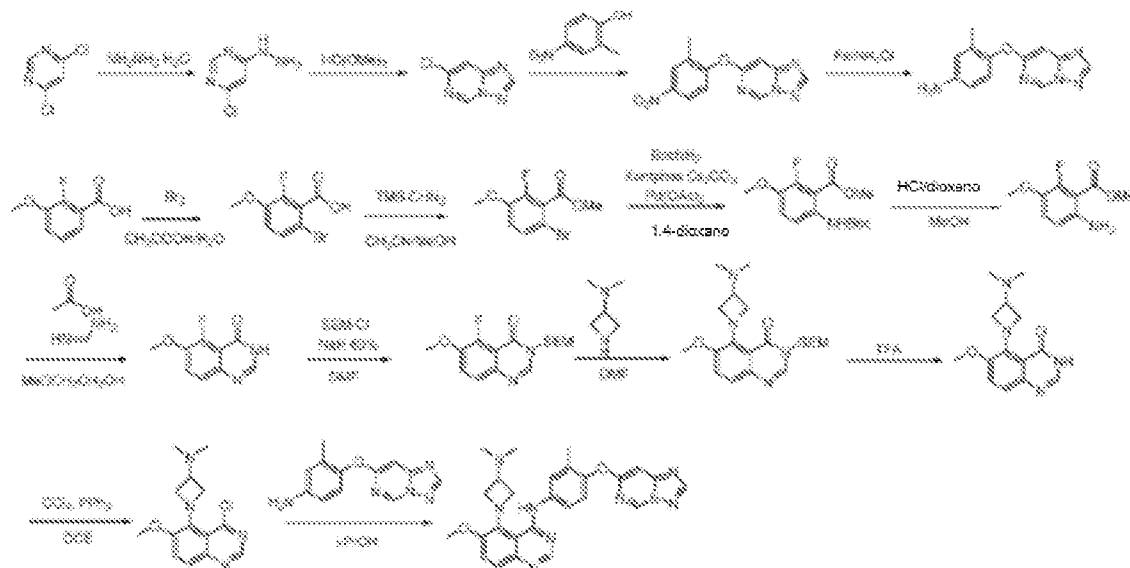
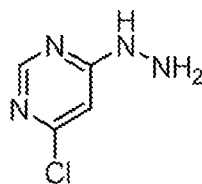
45 En los ejemplos se han usado las siguientes abreviaturas:

AC ₂ O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
AcONa	acetato de sodio
ac.	acuoso
BBr ₃	tribromuro de boro
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
CD ₃ I	yodometano deuterado
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ COOH	ácido acético
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano

DCM	diclorometano
DHP	ftalato de di-n-hexilo
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOH	etanol
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
HCHO	formaldehído
HCOOH	ácido fórmico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
h	hora(s)
IPA	alcohol isopropílico
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
MeCN	acetonitrilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaIO ₄	períodato de sodio
NaNO ₂	nitrito de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd(OH) ₂	hidróxido de paladio(II)
PE	éter de petróleo
POCl ₃	tricloruro fosfórico
i-ProAc	acetato de isopropilo
TsCl	cloruro de 4-toluenosulfonilo
TsOH	ácido p-toluenosulfónico
SEMCI	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SOCl ₂	dicloruro de tionilo
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TMS-CHN ₂	trimetilsilildiazometano
Xant-phos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno

Ejemplo 1**N-4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina**

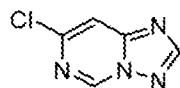
5

**Etapas 1: 4-cloro-6-hidracinilpirimidina**

10

A una solución de 4,6-dicloropirimidina (100 g, 675,7 mmol) en EtOH (900 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa al 50 % en peso de hidracina (130 ml) a 45 °C durante 2 h. A continuación, se agitó la reacción a 45-50 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla bruta y se lavó el sólido con agua para dar el producto deseado (91 g, 94 %) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 145,1 (M+H)⁺.

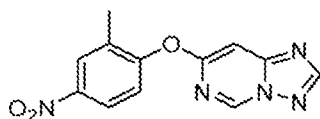
15

Etapas 2: 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

20

Se agitó la solución de 4-cloro-6-hidracinilpirimidina (91 g, 632 mmol) en HC(OMe)₃ a 90 °C durante la noche. Se concentró la mezcla bruta y se diluyó con NaHCO₃ ac. (500 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (500 ml x2). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc=5:1) para dar el producto deseado (70 g, 72 %) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 155,1.

25

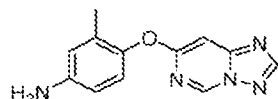
Etapas 3: 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina

30

A una solución de 2-metil-4-nitrofenol (30 g, 196 mmol) en MeCN (500 ml) se le añadió K₂CO₃ (67,6 g, 490 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla bruta a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se le añadió 7-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (33 g, 214 mmol) a la mezcla. Se agitó la reacción a 60 °C durante 72 h. Se filtró la mezcla bruta y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con MeOH (50 ml) y se filtró para dar el producto

deseado (13 g, 24 %) como un sólido marrón. EM (ESI) m/z: 272,1 (M+H)⁺.

Etapas 4: 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina



A una solución de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (13 g, 48 mmol) en propan-2-ol (200 ml) se le añadió Fe (53,7 g, 960 mmol), NH₄Cl (25,7 g, 480 mmol) y agua (20 ml). Se agitó la reacción a 120 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla bruta y se filtró. Se concentró y se diluyó el filtrado con NaHCO₃ ac. (200 ml). Se extrajo la mezcla resultante con DCM (200 ml x2). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para dar el producto deseado (8,3 g, 72 %) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 242,2 (M+H)⁺.

Se añadió una solución de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina (25 mg) en DCM (2 ml) a un tubo limpio y seco (15 mm x 105 mm) y se selló con Parafilm. Se colocó el tubo en un lugar sombreado a t.a. durante 3 días para formar cristales. Se obtuvo un monocristal de tamaño suficiente para el análisis de difracción de rayos X de monocristal.

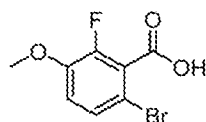
El análisis del monocristal del compuesto obtenido, como se presenta en la figura 1, muestra la presencia del anillo de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina en el compuesto. En la tabla 2 se informa de los datos del monocristal y los parámetros de refinamiento de la estructura para el compuesto obtenido.

Tabla 2. Datos del cristal y refinamiento de la estructura para el compuesto obtenido

Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O
Peso fórmula	241,26
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21
Dimensiones de celda unitaria	a = 9,8361(6) Å α = 90° b = 4,4433(3) Å β = 97,354(2)° c = 13,2388(10) Å γ = 90°
Volumen	573,84(7) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,396 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,096 mm ⁻¹
F(000)	252
Tamaño de cristal	0,170 x 0,130 x 0,100 mm ³
Intervalo theta para recogida de datos	De 3,103 a 25,996°
Intervalos de índice	-11 ≤ h ≤ 12, -5 ≤ k ≤ 5, -16 ≤ l ≤ 15
Reflexiones recogidas	6278
Reflexiones independientes	2189 [R(int) = 0,0247]
Complejidad hasta theta = 25,242°	98,1 %
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	0,7456 y 0,6251
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
Datos/restricciones/parámetros	2189/ 1 / 173
Bondad de ajuste en F ²	1,064

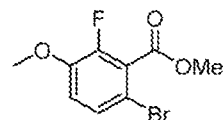
Índices R final [$>2\sigma(I)$]	R1 = 0,0306, wR2 = 0,0697
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0350, wR2 = 0,0730
Parámetro de estructura absoluta	1,4(7)
Coefficiente de extinción	0,15(4)
Orificio y pico dif. más grande	0,110 y -0,090 e.Å ⁻³

Etapas 5: ácido 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico



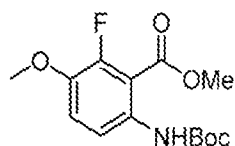
A una solución de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (90,0 g, 529,4 mmol) se le añadió CH₃COOH/H₂O (300 ml/300 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C y, a continuación, se le añadió a la misma gota a gota Br₂ (41 ml, 794,12 mmol) en CH₃COOH (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción desde 0 °C hasta la temperatura ambiente durante 1 h. Cuando la CLEM mostró que la reacción estaba completa, se añadió H₂O (2,5 l). Se filtró el precipitado y la torta de filtración se lavó con agua. Se precipitó el producto bruto en éter de petróleo para obtener el compuesto del título (110 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 247,1 (M+H)⁺.

Etapas 6: 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo



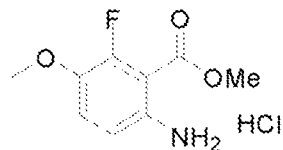
A una solución agitada de ácido 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico (90 g, 361,4 mmol) en 1,05 l de MeCN/MeOH (6/1) se le añadió TMS-CHN₂ (450 ml, 904,0 mmol) a 0 °C bajo protección de Ar₂. A continuación, se dejó que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Cuando la CLEM mostró que la reacción se había completado, se añadió H₂O (1,5 l) y se extrajo la mezcla con EtOAc (800 mlx3). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 20:1) para dar el compuesto del título (75 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 263,0 (M+H)⁺.

Etapas 7: 6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo



A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo (75 g, 284,1 mmol) y carbamato de *tert*-butilo en 1,4-dioxano (2000 ml) se le añadió Pd(OAc)₂ (4,45 g, 19,8 mmol), Xantphos (32,84 g, 56,8 mmol) y Cs₂CO₃ (185,23 g, 568,2 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h bajo protección de Ar₂. Cuando la CLEM mostró que la reacción estaba completa, se filtró la mezcla y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 25:1) para dar el compuesto del título (70 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 200,2 (M+H-100)⁺.

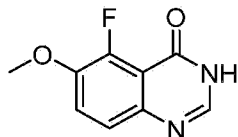
Etapas 8: clorhidrato de 6-amino-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo



A una solución de 6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo (70 g, 234,1 mmol) en metanol (1,5 l) se le añadió una solución de HCl/dioxano (4 M, 200 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Cuando la CLEM indicó que la reacción se había completado, se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad para obtener el producto bruto (55 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z:

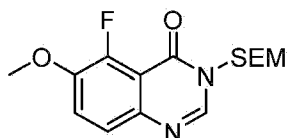
199,9 (M+H)⁺.

Etapla 9: 5-fluoro-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



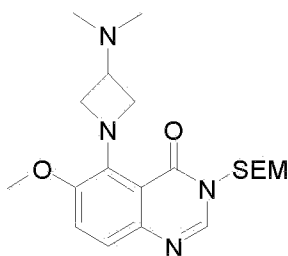
A una solución de clorhidrato de 6-amino-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo (55 g, 234 mmol) en 2-metoxietanol (300 ml) se le añadió acetato de formamida (36,5 g, 351 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. Cuando la CLEM mostró que la reacción estaba completa, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se diluyó con H₂O (1,5 l). Se filtró el precipitado y se lavó la torta de filtración con H₂O (100 ml) y PE (200 ml). Se recogió el sólido y se secó a vacío para dar el compuesto del título (42 g, 92 % de rendimiento) como un sólido marrón. EM (ESI) m/z: 195,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72-7,68 (t, *J* = 8,48 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapla 10: 5-fluoro-6-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



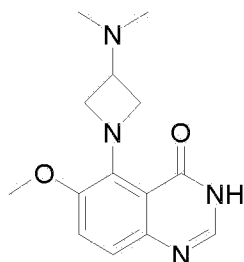
A una solución de 5-fluoro-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (42 g, 216,5 mmol) en DMF seca (300 ml) se le añadió NaH al 60 % (12,98 g, 324,7 mmol) en lotes a 0 °C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 0,5 h y, a continuación, se añadió SEMCl (54,2 g, 324,7 mmol) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 h, se diluyó la mezcla con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x3). Se lavaron las capas orgánicas con agua (150 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna (EtOAc:PE = 1:50) para dar el compuesto del título (40 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 325,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,71-3,67 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,98-0,94 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapla 11: 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



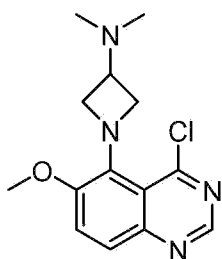
A una solución de 5-fluoro-6-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (3,2 g, 10 mmol) y Cs₂CO₃ (9,8 g, 30 mmol) en DMF (200 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió diclorhidrato de N,N-dimetilacetidin-3-amina (2 g, 12 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla bruta y se lavó con EtOAc (100 ml). Se vertió el filtrado en agua helada y se extrajo con EtOAc (300 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (1,8 g, 45 % de rendimiento) como un aceite. EM (ESI) m/z: 405 (M+H)⁺.

Etapla 12: 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



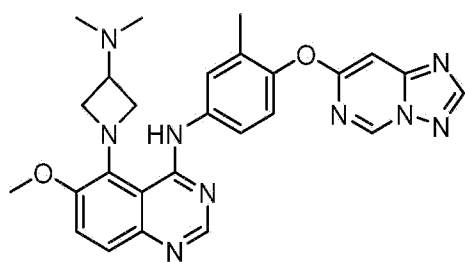
A una solución de 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (1,1 g, 2,7 mmol) en DCM (50 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió TFA (10 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró hasta sequedad. Se basificó el residuo con NaHCO_3 ac. a pH = 9 ajustado, se extrajo con DCM (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (0,7 g, 94 % de rendimiento) como un aceite. EM (ESI) m/z: 275 (M+H)⁺.

Etapla 13: 1-(4-cloro-6-metoxiquinazolin-5-il)-N,N-dimetilacetidin-3-amina



A una solución de 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,36 mmol) y trifenilfosfina (191 mg, 0,73 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió tetracloruro de carbono (167 mg, 1,10 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 70 °C durante la noche. Después de enfriar, se evaporó el disolvente hasta sequedad y se purificó el producto bruto por TLC prep. para dar el producto deseado (82 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 293 (M+H)⁺.

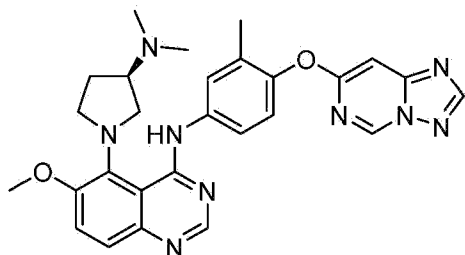
Etapla 14: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Se calentó una mezcla de 1-(4-cloro-6-metoxiquinazolin-5-il)-N,N-dimetilacetidin-3-amina (82 mg, 0,27 mmol) y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (66 mg, 0,27 mmol) en propan-2-ol (20 ml) hasta 70 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla bruta y se desactivó con solución de NaHCO_3 ac. (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con DCM (20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por TLC prep. para dar el producto deseado como un sólido blanco (32 mg, 23 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 14,40 (a., 0,5H), 14,00 (a., 0,5H), 9,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (d, J = 44,7 Hz, 2H), 7,97-7,63 (m, 1H), 7,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,70-4,41 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,90-3,64 (m, 2H), 3,36-3,14 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 9H).

Ejemplo 2

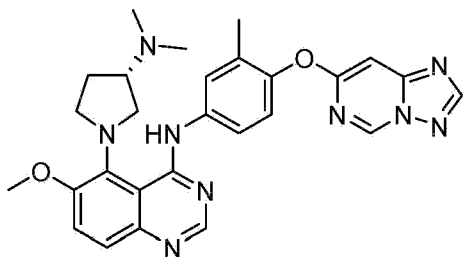
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Se preparó el compuesto del título usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 para dar el producto deseado como un sólido blanco. EM: m/z 512 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,66 (d, J = 24,1 Hz, 1H), 9,20 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,06-7,63 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 13,5, 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 16,3, 1,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 3,69-3,24 (m, 4H), 3,02 (d, J = 33,0 Hz, 1H), 2,44-2,20 (m, 11H).

Ejemplo 3

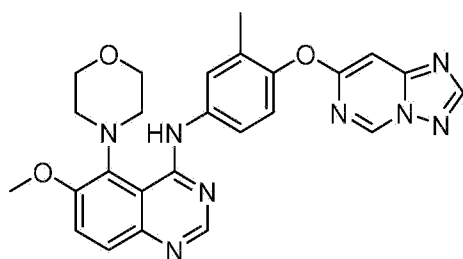
(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Se preparó el compuesto del título usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 para dar el producto deseado como un sólido amarillo. EM: 512 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,68 (d, J = 23,0 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,07-7,63 (m, 4H), 7,48 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 13,9, 8,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,70-3,22 (m, 4H), 3,12-2,89 (m, 1H), 2,59-2,03 (m, 11H).

Ejemplo 4

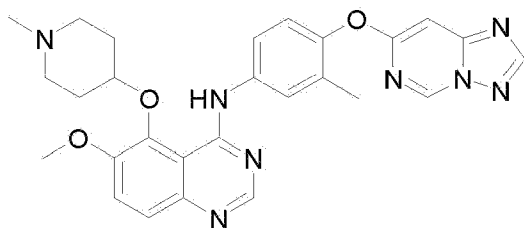
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-morfolinoquinazolin-4-amina



Se preparó el compuesto del título usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 para dar el producto deseado como un sólido blanco. EM: m/z 485 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 13,60 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,86-7,68 (m, 2H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,17-3,84 (m, 9H), 2,93 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 5

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina

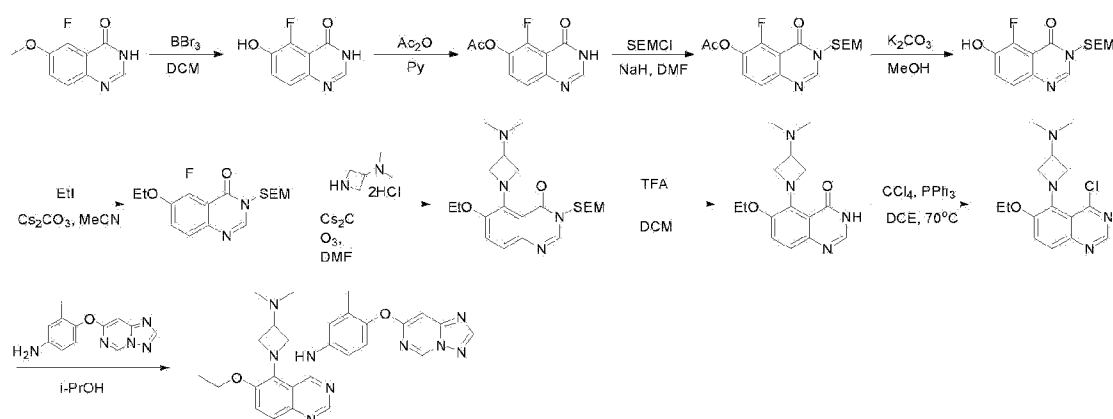
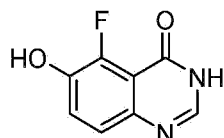


Se preparó el compuesto del título usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 para dar el producto deseado como un sólido blanco. EM: m/z 513 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H) 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,13-2,04 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H).

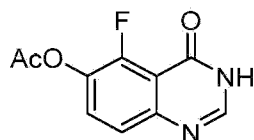
Se prepararon los siguientes compuestos usando un procedimiento similar al del ejemplo 1 pero con diferentes materiales de partida.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	EM m/z
6		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-amina	499 (M+H) ⁺
7		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)ciclobutoxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	513 (M+H) ⁺
8		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)ciclopentiloxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	527 (M+H) ⁺
9		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(4-(dimetilamino)ciclohexiloxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	541 (M+H) ⁺

10		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(4-metilpiperacina-1-il)quinazolin-4-amina 498 (M+H)⁺
----	--	--

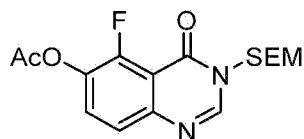
Ejemplo 11**N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxiquinazolin-4-amina****Etapas 1: 5-fluoro-6-hidroxiquinazolin-4(3H)-ona**

A una solución de 5-fluoro-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (1 g, 5,15 mmol) en DCM anhidro (15 ml) agitada a temperatura ambiente bajo N₂ se le añadió gota a gota BBr₃ (6,5 g, 25,8 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 48 h y se desactivó la reacción con MeOH a 0 °C. Se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar el producto bruto (1 g) como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 181 (M+H)⁺.

Etapas 2: acetato de 5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo

A una solución de 5-fluoro-6-hidroxiquinazolin-4(3H)-ona (1 g, 5,5 mmol) en Ac₂O (10 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió piridina (1 ml). Se agitó la mezcla resultante a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar, se vertió la mezcla bruta en agua helada y se extrajo con DCM (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (560 mg, 45 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo. EM: 223 (M+H)⁺.

Etapas 3: acetato de 5-fluoro-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo



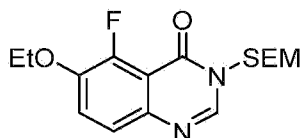
A una solución de acetato de 5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (560 mg, 2,52 mmol) en DMF anhidra (10 ml) agitada a 0 °C bajo nitrógeno se le añadió en porciones NaH (151 mg, 3,78 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 10 min y, a continuación, se le añadió gota a gota SEMCl (549 mg, 3,28 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante otros 30 min y, a continuación, se vertió en agua helada. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el acetato de 5-fluoro-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo bruto (1 g) como un sólido amarillo. EM: 353 (M+H)⁺.

Etapas 4: 5-fluoro-6-hidroxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



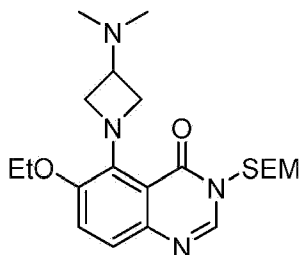
A una solución de acetato de 5-fluoro-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (1 g, 2,84 mmol) en MeOH (15 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió K₂CO₃ (1,2 g, 8,52 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla bruta, a continuación se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (500 mg, 57 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanquecino. EM: 311 (M+H)⁺.

Etapas 5: 6-etoxi-5-fluoro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una mezcla de 5-fluoro-6-hidroxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (500 mg, 1,61 mmol) y Cs₂CO₃ (1,55 g, 4,83 mmol) en MeCN (10 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió EtI (502 mg, 3,22 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla bruta, se lavó con EtOAc (10 ml). Se vertió el filtrado en agua helada, se extrajo con EtOAc (30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (400 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM: 339 (M+H)⁺.

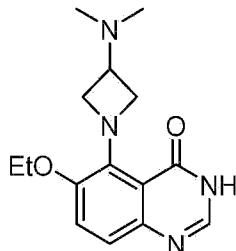
Etapas 6: 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una mezcla de diclorhidrato de N,N-dimetilacetidin-3-amina (264 mg, 1,53 mmol) y Cs₂CO₃ (1,54 g, 4,72 mmol) en DMF (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió 6-etoxi-5-fluoro-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (400 mg, 1,18 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla bruta, se lavó con EtOAc (10 ml). Se vertió el filtrado en agua helada y se extrajo con EtOAc (30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado

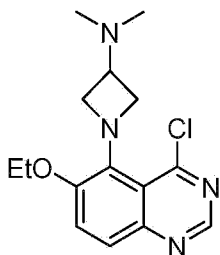
(300 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite. EM: 419 (M+H)⁺.

Etapas 7: 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxiquinazolin-4(3H)-ona



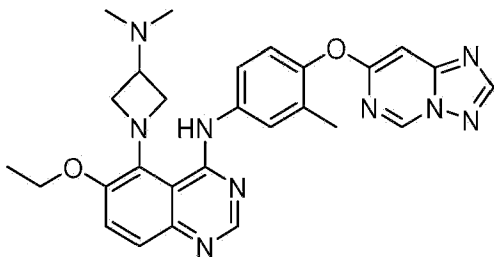
A una solución de 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (300 mg, 0,718 mmol) en DCM (4 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió TFA (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla bruta hasta sequedad y se basificó el residuo con NaHCO₃ ac. al pH ajustado = 9. Se extrajo la mezcla resultante con DCM (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (200 mg de producto bruto, 98 % de rendimiento) como un aceite. EM: 289 (M+H)⁺.

Etapas 8: 1-(4-cloro-6-etoxiquinazolin-5-il)-N,N-dimetilacetidin-3-amina



A una solución de 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxiquinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,35 mmol) y trifenilfosfina (184 mg, 0,70 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió tetracloruro de carbono (267 mg, 1,75 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 70 °C durante la noche. Después de que la reacción se enfrió y se concentró, se purificó el residuo por TLC prep. para dar el producto deseado (82 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM: 307 (M+H)⁺.

Etapas 9: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-etoxiquinazolin-4-amina

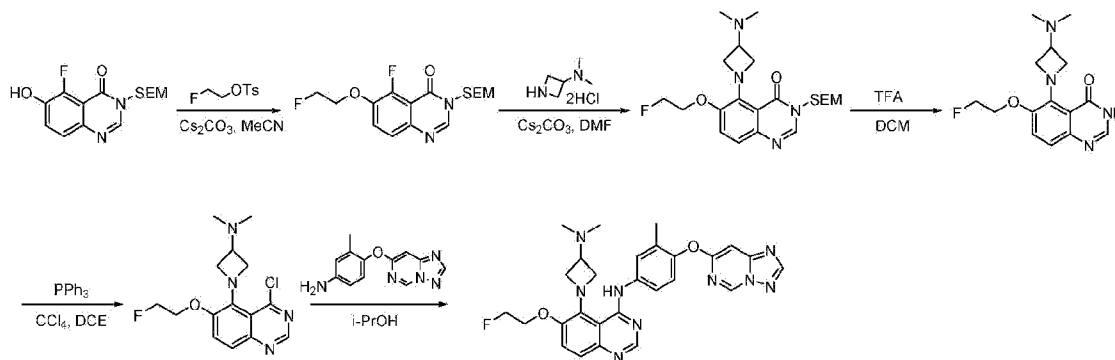


Se calentó una mezcla de 1-(4-cloro-6-etoxiquinazolin-5-il)-N,N-dimetilacetidin-3-amina (50 mg, 0,16 mmol) y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (39 mg, 0,16 mmol) en propan-2-ol (5 ml) hasta 80 °C durante la noche. Después de enfriar, se desactivó la mezcla bruta con solución de NaHCO₃ ac. (10 ml), se extrajo con DCM (20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por TLC preparativa para dar el producto deseado (32 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM: 511 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,56 (c, J = 11,3, 7,3 Hz, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 3,79 (d, J = 32,2 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,27 (s, 9H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

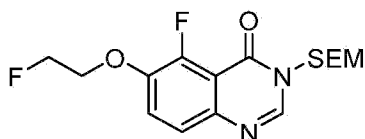
Ejemplo 12

N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-4-amina

5



Etapas 1: 5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

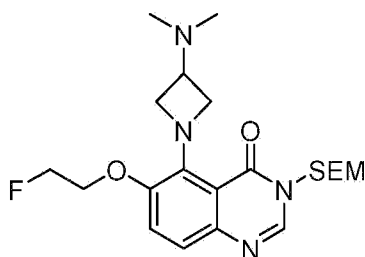


10

A una solución de 5-fluoro-6-hidroxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (140 mg, 0,45 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (196 mg, 0,9 mmol) en MeCN (5 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió Cs_2CO_3 (440 mg, 1,36 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla bruta, se lavó con EtOAc (10 ml). Se vertió el filtrado en agua helada y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (140 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM: 357 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

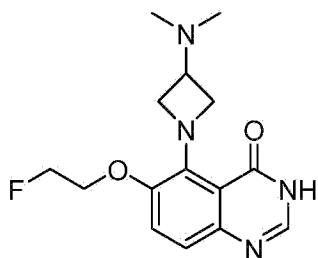
Etapas 2: 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 5-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (140 mg, 0,39 mmol) y diclorhidrato de N,N-dimetilacetidin-3-amina (88 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió Cs_2CO_3 (512 mg, 2,16 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 16 h. A continuación, se filtró la mezcla bruta y se lavó con EtOAc. Se vertió el filtrado en agua helada y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el producto deseado (100 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite. EM: 437 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

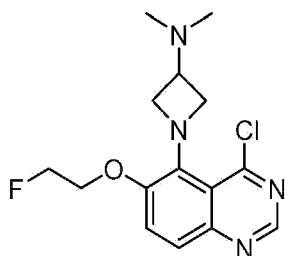
30

Etapas 3: 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-4(3H)-ona



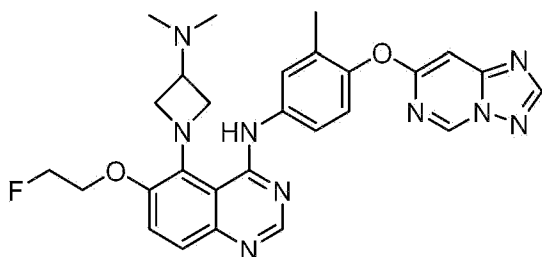
A una solución de 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (4 ml), se le añadió TFA (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla bruta hasta sequedad. Se basificó el residuo con NaHCO₃ ac. al pH ajustado = 9 y se extrajo con DCM (15 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (70 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite. EM: 307 (M+H)⁺.

Etapas 4: 1-(4-cloro-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-5-il)-N,N-dimetilacetidin-3-amina



A una solución de 5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-4(3H)-ona (70 mg, 0,227 mmol) y trifenilfosfina (119 mg, 0,454 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió tetracloruro de carbono (174 mg, 1,14 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 70 °C durante la noche. Después de que se evaporó la reacción hasta sequedad, se purificó el residuo por TLC prep. para dar el producto deseado (50 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CLEM: 325 (M+H)⁺.

Etapas 5: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-4-amina



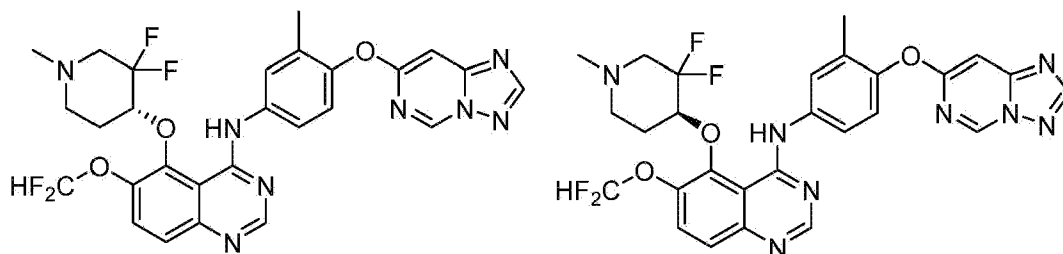
Se calentó una mezcla de 1-(4-cloro-6-(2-fluoroetoxi)quinazolin-5-il)-N,N-dimetilacetidin-3-amina (50 mg, 0,154 mmol) y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil (37 mg, 0,154 mmol) en propan-2-ol (5 ml) hasta 80 °C durante la noche. Después de enfriarse, se desactivó la mezcla bruta con solución de NaHCO₃ ac. (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por TLC prep. para dar el producto deseado (30 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM: 530 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, J = 44,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,93 (d, J = 47,8 Hz, 2H), 4,66-4,33 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,30 (d, J = 20,1 Hz, 9H).

Ejemplo 17

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina

Ejemplo 18

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina



Se preparó el producto racémico usando un procedimiento similar al de los ejemplos 29 y 30 para dar el producto deseado como un sólido blanco, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos isómeros.

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina como un sólido blanco. EM (ESI) m/z : 585 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,87 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,80-4,58 (m, 1H), 3,25-3,04 (m, 1H), 2,96-2,69 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,15-1,94 (m, 2H).

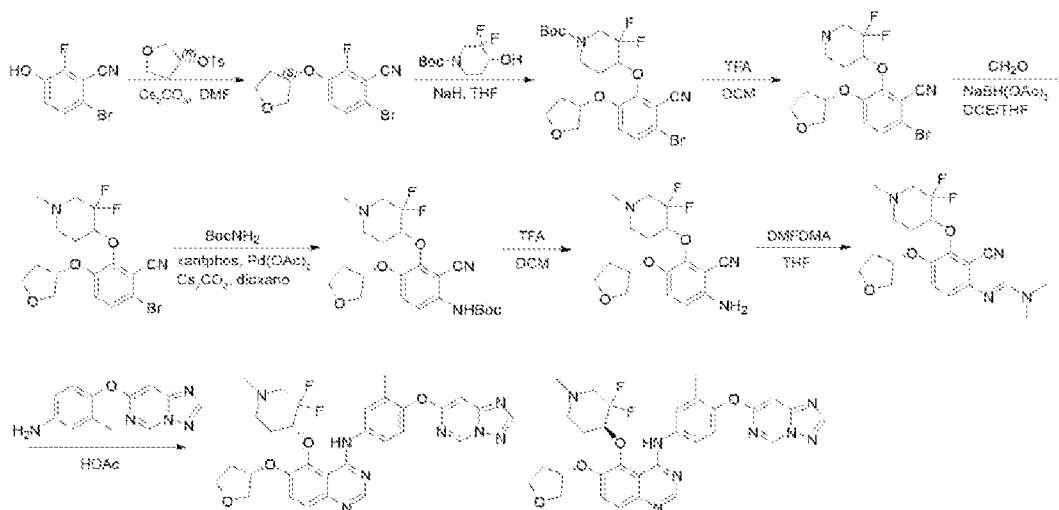
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina como un sólido blanco. EM (ESI) m/z : 585 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,89 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,54 (t, 1H), 4,87-4,52 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,98-2,58 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 21

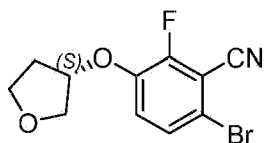
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina

Ejemplo 22

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((S)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina

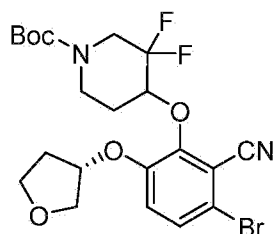


Etapas 1: (S)-6-bromo-2-fluoro-3-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo



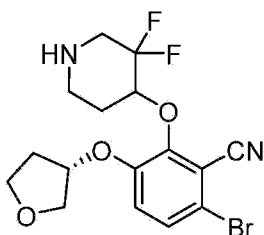
A una solución de 6-bromo-2-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo (600 mg, 2,79 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,82 g, 5,58 mmol) seguido de (R)-3-tosiltetrahidrofurano (810 mg, 3,34 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=10:1) para dar el producto deseado (600 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapas 2: 4-(3-bromo-2-ciano-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



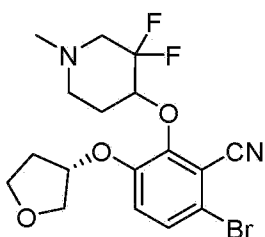
A una mezcla de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (598 mg, 2,52 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (118 mg, 2,95 mmol, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 20 min. A la mezcla anterior, se le añadió (S)-6-bromo-2-fluoro-3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo (600 mg, 2,1 mmol) y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NH_4Cl ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=3:1) para dar el producto deseado (800 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/z: 503 (M+H)⁺.

Etapas 3: 6-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo



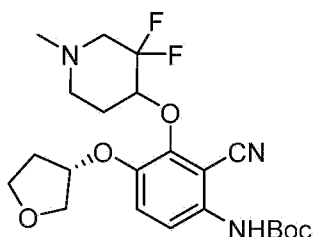
A una solución de 4-(3-bromo-2-ciano-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,59 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto bruto (800 mg) como un aceite viscoso, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 403 (M+H)⁺.

Etapas 4: 6-bromo-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo



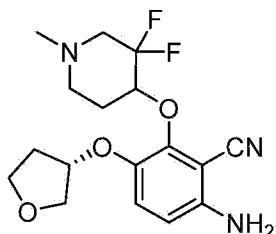
A una solución de sal de TFA de 6-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo (800 mg, 1,99 mmol) en DCE/THF (16/0,8 ml) se le añadió formol (2,3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (843 mg, 3,98 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante otras 2 h. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10 ml x3, 10/1 v/v). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (700 mg, 84 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

Etapas 5: (2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)carbamato de *tert*-butilo



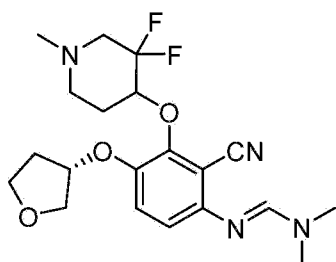
A una mezcla de 6-bromo-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo (700 mg, 1,68 mmol) y carbamato de *tert*-butilo (398 mg, 3,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,09 g, 3,36 mmol). Se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N_2 tres veces y se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (19 mg, 0,08 mmol) y Xantphos (97 mg, 0,16 mmol). Después de la adición, se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N_2 dos veces y se agitó a 90 °C bajo atmósfera de N_2 durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH=30:1) para dar el producto deseado (602 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

Etapas 6: 6-amino-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo



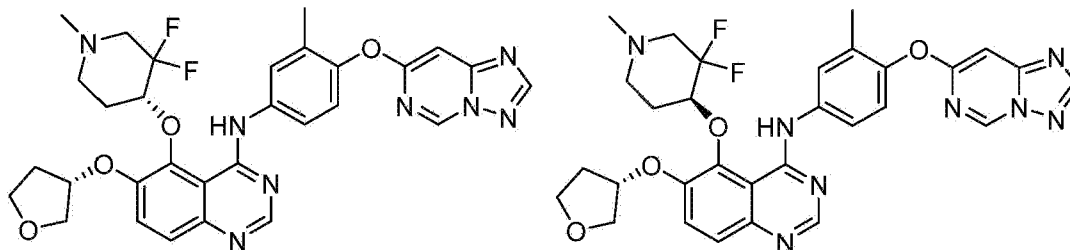
A una solución de (2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)carbamato de *tert*-butilo (520 mg, 1,14 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se alcalinizó el residuo añadiendo solución de NaHCO_3 ac. saturada hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (320 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 354 (M+H)⁺.

Etapas 7: (E)-N'-(2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución de 6-amino-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)benzonitrilo (320 mg, 0,91 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DMF-DMA (2 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto deseado (180 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Etapla 8: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina y N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((S)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina



A una solución de (E)-N'-(2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-N,N-dimetilformimidamida (180 mg, 0,44 mmol) en AcOH (2 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (160 mg, 0,66 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con DCM (6 ml) y se alcalinizó añadiendo solución de NaHCO₃ ac. saturada hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla con DCM (5 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = de 40:1 a 15:1) para dar el producto racémico (90 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos diastereómeros:

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((S)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina (30 mg, 67 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,42 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 13,2, 10,8 Hz, 3H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 2,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,50-2,31 (m, 5H), 2,30-2,20 (m, 6H), 2,08 (t, J = 12,0 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: 605 (M+H)⁺.

N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina (35 mg, 78 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,45-2,30 (m, 6H), 2,28-2,18 (m, 5H), 2,06-2,04 (m, 1H). EM (ESI) m/z: 605 (M+H)⁺.

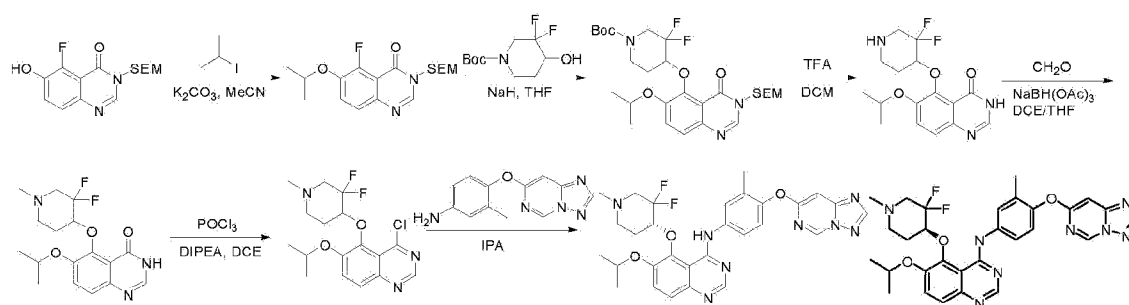
Condiciones de SFC: columna: ChiralPak IA, 250 X 21,2 mm D.I., 5 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₄OH al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 55 ml/min; temperatura de columna: 35 °C.

Ejemplo 29

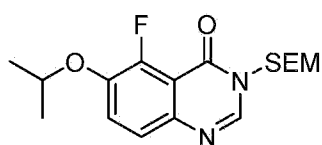
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo 30

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina



Etapa 1: 5-fluoro-6-isopropoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



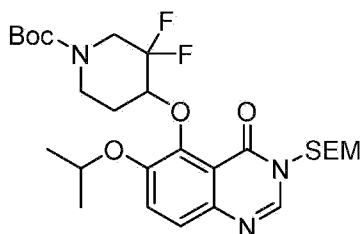
5

A una solución de 5-fluoro-6-hidroxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (450 mg, 1,45 mmol) en MeCN (6 ml) se le añadió K_2CO_3 (600 mg, 4,35 mmol) seguido de 2-yodopropano (0,43 ml, 4,35 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=4:1) para dar el producto deseado (380 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM (ESI), m/z: 353 (M+H)⁺.

10

Etapa 2: 3,3-difluoro-4-((6-isopropoxi-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15

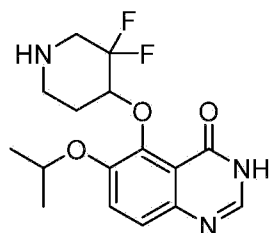


A una solución de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (307 mg, 1,29 mmol) en THF seco (8 ml) bajo atmósfera de N_2 se le añadió NaH (60 mg, 1,51 mmol, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) en porciones a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 0,5 h. A continuación, se le añadió 5-fluoro-6-isopropoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (380 mg, 1,08 mmol) con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NH_4Cl ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc=3:1) para dar el producto deseado (550 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM (ESI) m/z: 570 (M+H)⁺.

20

25

Etapa 3: 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4(3H)-ona



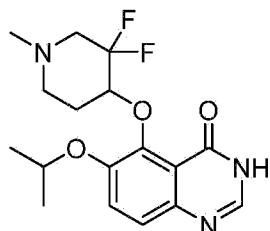
30

A una solución de 3,3-difluoro-4-((6-isopropoxi-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-

il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0,96 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto bruto (500 mg) como un aceite viscoso, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z : 340 (M+H)⁺.

5

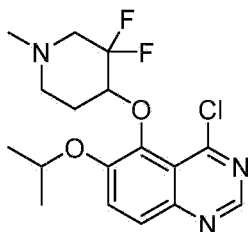
Etapa 4: 5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4(3H)-ona



10 A una solución de sal de TFA de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4(3H)-ona (500 mg, 1,47 mmol) en DCE/THF (10/0,5 ml) se le añadió formol (1,45 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. A continuación, se le añadió NaBH(OAc)₃ (623 mg, 2,94 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante otras 2 h. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (10 ml x3, 10/1 v/v). Se secaron las capas orgánicas y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para dar el compuesto del título (270 mg, 50 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z : 372 (M+H)⁺.

15

Etapa 5: 4-cloro-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolina

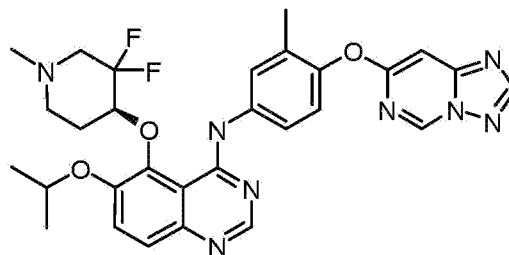
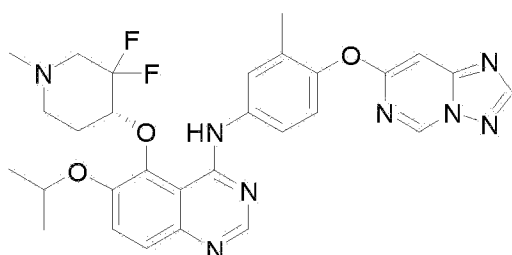


20

A una mezcla de 5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4(3H)-ona (230 mg, 0,65 mmol) en DCE (4 ml) se le añadió DIPEA (0,54 ml, 3,25 mmol) y oxidloruro de fósforo (0,3 ml, 3,25 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 4 h bajo atmósfera de N₂. La CLEM mostró que la reacción se había completado. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0 °C, se vertió en agua helada y se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se extrajo la fase acuosa con DCM (10 ml x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (230 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido marrón. EM (ESI) m/z : 372 (M+H)⁺.

25

30 **Etapa 6: (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina y (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina**



35

A una solución de 4-cloro-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolina (230 mg, 0,62 mmol) en propan-2-ol (4 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (165 mg, 0,68 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C bajo atmósfera de N₂. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción para retirar el propan-2-ol. Se disolvió el residuo en DCM (10 ml), se basificó con

NaHCO₃ ac. saturado hasta pH = 8, se extrajo con DCM:MeOH = 10:1 (10 ml x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = de 40:1 a 15:1) para dar el producto racémico (190 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos diastereómeros:

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina (50 mg, 53 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,06-4,93 (m, 1H), 4,84 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,94 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 29,0, 12,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,44 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 6H), 1,20 (dd, J = 30,8, 12,0 Hz, 2H). EM (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-isopropoxiquinazolin-4-amina (60 mg, 63 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,59 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 12,4, 8,1 Hz, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,94 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 28,9, 12,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 13,7, 6,0 Hz, 6H), 1,26-1,14 (m, 2H). EM (ESI) m/z: 577 (M+H)⁺.

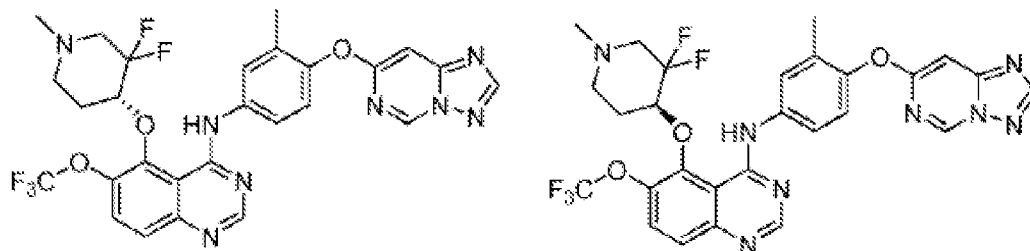
Condiciones de SFC: columna: ChiralPak IA, 250×21,2 mm D.I., 5 μm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₄OH al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 55 ml/min; temperatura de columna: 35 °C.

Ejemplo 72

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-amina

Ejemplo 73

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-amina



Se preparó el producto racémico usando un procedimiento similar al de los ejemplos 21 y 22 para dar el producto deseado como un sólido amarillo, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos isómeros.

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-amina como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91-7,73 (m, 3H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 4H), 2,18 (m, 2H). EM (ESI) m/z: 604 (M+H)⁺.

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(trifluorometoxi)quinazolin-4-amina como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,93 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,49 (dm, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 2H). EM (ESI) m/z: 604 (M+H)⁺.

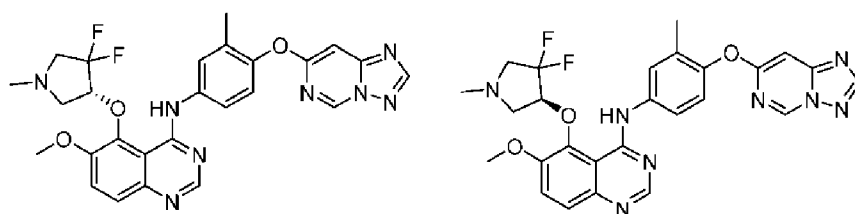
Ejemplo 74

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo 75

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-

metoxiquinazolin-4-amina



- 5 Se preparó el producto racémico usando un procedimiento similar al de los ejemplos 21 y 22 para dar el producto deseado como un sólido amarillo, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos isómeros.

10 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,39 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). EM (ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

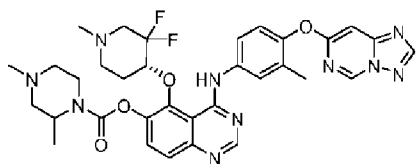
15 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((4,4-difluoro-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,72-7,61 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). EM (ESI) m/z : 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Condiciones de SFC: columna: ChiralPak OD, 250×21,2 mm D.I., 5 μm ; fase móvil: A para CO_2 y B para metanol (NH_4OH al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: 35 $^\circ\text{C}$.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	EM m/z
13		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(difluorometoxi)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
14		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina	546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
19		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina	566 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabiclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina	566 (M+H) ⁺
23		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabiclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	536 (M+H) ⁺
24		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabiclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	536 (M+H) ⁺
25		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isopropoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabiclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	538 (M+H) ⁺
26		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isopropoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabiclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	538 (M+H) ⁺
27		(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina	575 (M+H) ⁺
28		(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-ciclopropoxi-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina	575 (M+H) ⁺

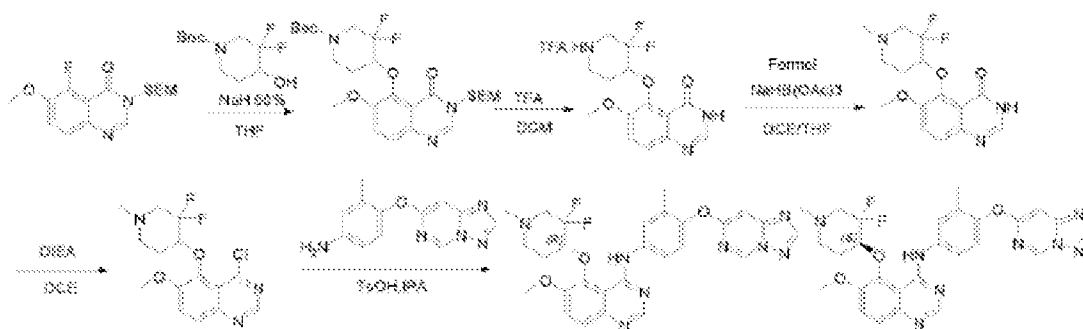
88		2,4-dimetilpiperacina-1-carboxilato de 4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-ilo	675 (M+H) ⁺
----	---	--	---------------------------

Ejemplo 31

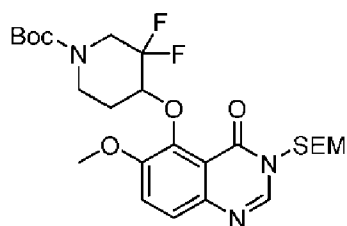
5 (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo 32

10 (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

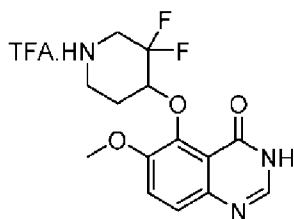


15 **Etapas 1:** 3,3-difluoro-4-((6-metoxi-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo:



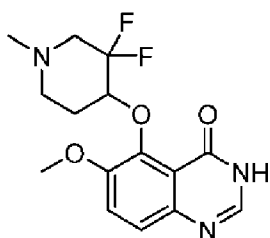
20 A una solución de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,38 g, 48,0 mmol) en THF seco (200 ml) bajo protección de Ar₂ se le añadió NaH al 60 % (2,24 g, 56,0 mmol) en lotes a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 0,5 h. A continuación, se le añadió 5-fluoro-6-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (13 g, 40,0 mmol) a la solución anterior. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de desactivar con H₂O (100 ml), se extrajo la reacción con CH₂Cl₂ (150 mlx3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para dar el compuesto del título (20 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 542,2 (M+H)⁺.

30 **Etapas 2:** Síntesis de la sal de TFA de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona:



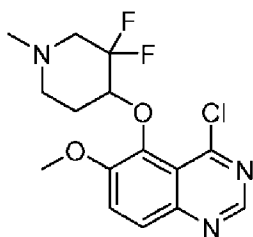
A una solución de 3,3-difluoro-4-((6-metoxi-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 36,97 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió TFA (42,1 g, 369,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la CLEM mostró que la reacción estaba completa, se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto bruto (12 g) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 312,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: Síntesis de 5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona:



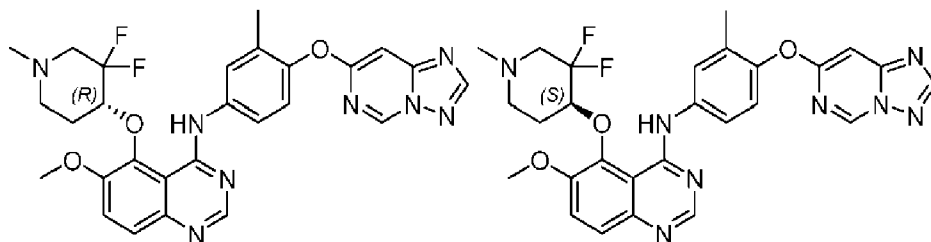
A una solución de sal de TFA de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (12 g, 29,0 mmol) en DCE/THF (200 ml/10 ml) se le añadió formol (60 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (18,4 g, 86,8 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante otras 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 mlx3). Se lavaron las capas orgánicas con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) para dar el compuesto del título (8 g, 84 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 326,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: Síntesis de 4-cloro-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolina:



A una solución de 5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (4,5 g, 13,8 mmol) y DIEA (8,9 g, 69 mmol) en DCE (120 ml) se le añadió gota a gota POCl₃ (8,5 g, 55,4 mmol) bajo protección de Ar₂. Se agitó la mezcla de reacción a 95 °C durante 3 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Se ajustó la mezcla resultante lentamente hasta pH=7-8 con NaHCO₃. Después de la extracción con CH₂Cl₂:MeOH = 20:1 (150 mlx2), se secaron las capas orgánicas combinadas con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el compuesto del título (4,3 g, 91 % de rendimiento) como un sólido marrón. EM (ESI) m/z: 344,1 (M+H)⁺.

Etapa 5: (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina y (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina



A una solución de 4-cloro-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolina (410 mg, 1,19 mmol) en propan-2-ol (60 ml) se le añadió TsOH.H₂O (68 mg, 0,36 mmol) y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilina (259 mg, 1,07 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C bajo protección de Ar₂ y se concentró. Se disolvió el residuo en H₂O (100 ml), se basificó con NaHCO₃ ac. hasta pH = 7-8, se extrajo con DCM:MeOH = 20:1 (100 mlx3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (DCM/MeOH=30/1) para dar el producto (300 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. Posteriormente se separó el material racémico por SFC quiral para dar dos isómeros:

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 1, tiempo de retención: 6,241 min, ee: >99 %) (100 mg, 67 %) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 549,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,69 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H).

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 7,573 min, ee: >99 %) (105 mg, 70 %) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 549,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 3H).

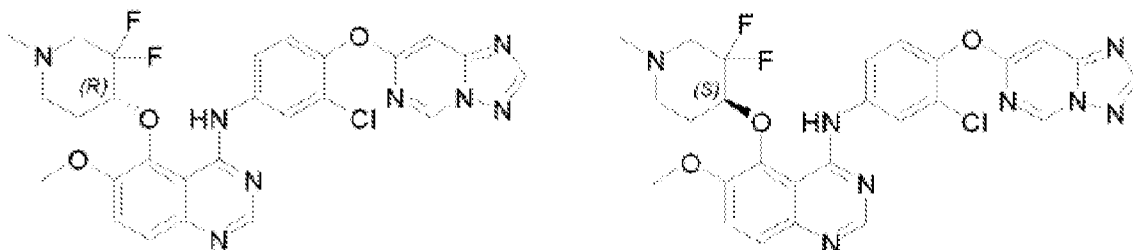
Condiciones de SFC: columna: AD 4,6x250, 5 μm; fase móvil: A: CO₂, B: metanol (DEA al 0,03 %), gradiente: retención de un 30 % de B durante 25 min, caudal: 2,8 ml/min, temp. de columna: 35 °C.

Ejemplo 33

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo 34

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Se puede sintetizar el racemato de acuerdo con el esquema de procedimiento en los ejemplos 31 y 32, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos isómeros:

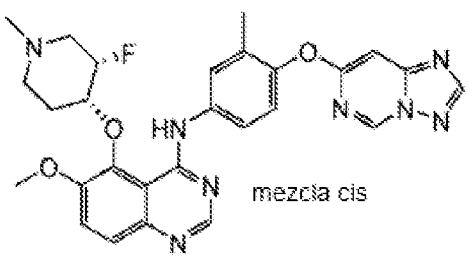
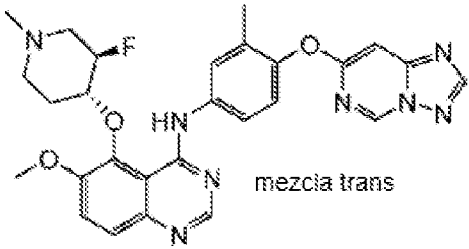
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 1, tiempo de retención: 6,633 min) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 569,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 7,86-7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,18-3,13

(m, 2H), 2,82-2,79 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H).

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-clorofenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 7,309 min) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 569,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,70-9,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,65 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,42 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,82-2,79 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H).

Condiciones de SFC: columna: AD-H 0,46 cm D.I. × 15 cm L 254 nm, fase móvil: A: HEP, B: EtOH (DEA al 0,1 %), gradiente: retención de un 40 % de B durante 15 min, caudal: 0,5 ml/min, temp. de columna: 25 °C.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

N.º ej.	Estructura	Nombre	EM, m/z
15	 mezcla cis	cis-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	531 (M+H) ⁺
16	 mezcla trans	trans-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	531 (M+H) ⁺

Ejemplo 15

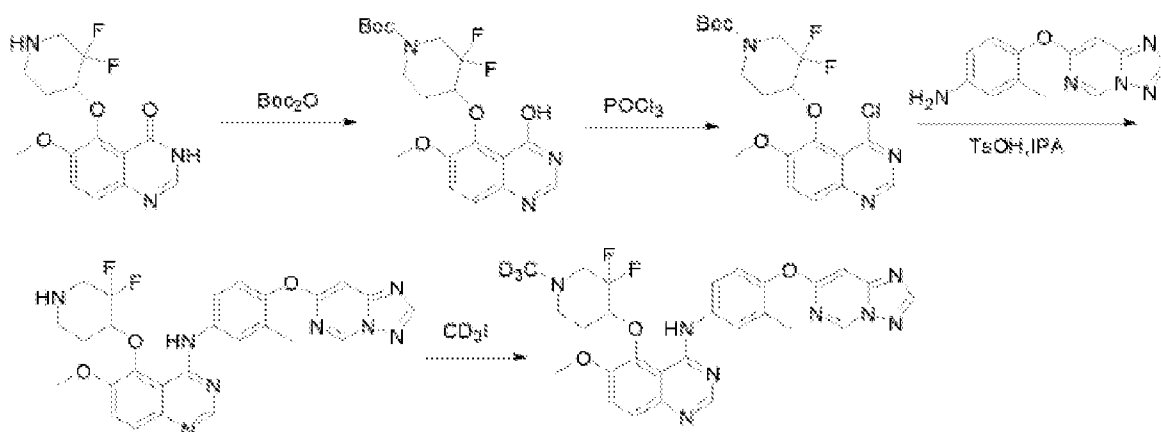
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,04 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73-7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96-6,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86-6,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,23-5,10 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,80-2,77 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 2H).

Ejemplo 16

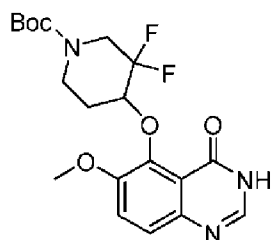
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,67-9,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,20-7,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14-7,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,92-6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,85-6,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,16-4,99 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Ejemplo 35

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-*d*₃)piperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Etapla 1: 3,3-difluoro-4-((6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:



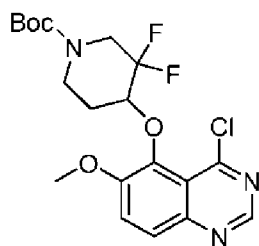
5

A una solución de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (1,4 g, 4,50 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió Et₃N (909 mg, 9,0 mmol) y Boc₂O (1,08 g, 4,95 mmol) a 0 °C y, a continuación, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Cuando la CLEM indicó que la reacción estaba completa, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Se separó la capa orgánica y se concentró a vacío. Se trituró el residuo con n-hexano a 0 °C y se filtró el precipitado para dar el producto deseado como un sólido blanco pálido (1,2 g, 64 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 412,1 (M+H)⁺.

10

Etapla 2: 4-((4-cloro-6-metoxiquinazolin-5-il)oxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo:

15

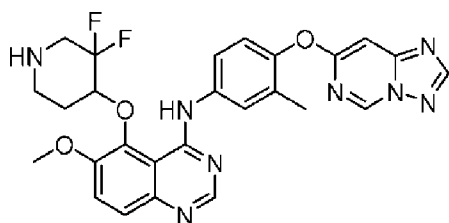


A una solución de 3,3-difluoro-4-((6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,92 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió Et₃N (3767 mg, 29,2 mmol) y POCl₃ (1,12 g, 7,30 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 4 h bajo protección de Ar₂. Cuando la CLEM indicó que la reacción estaba completa, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, se vertió en agua helada y se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml x 3) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar el producto deseado como un sólido marrón (0,8 g, 63 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 430,0 (M+H)⁺.

20

25

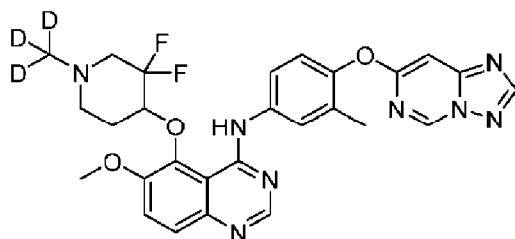
Etapla 3: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina (ejemplo 76)



Se agitó una mezcla de 4-((4-cloro-6-metoxiquinazolin-5-il)oxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,47 mmol), 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilánilina (112 mg, 0,47 mmol) y TsOH.H₂O (18 mg, 0,09 mmol) en IPA (10 ml) a 100 °C durante 16 h bajo protección de Ar₂. Cuando la CLEM indicó que la reacción estaba completa, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. A continuación, se añadió HCl 4 M-dioxano (1 ml) a la misma y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h y se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se extrajo la fase acuosa con DCM (30 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar el producto deseado como un sólido blanco (100 mg, 38 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,07 (s, 1H), 9,66 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 92$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 92$ Hz, 1H), 5,04-4,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 32,6, 14,0$ Hz, 1H), 2,56 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,78 (dt, $J = 11,8, 8,1$ Hz, 1H).

Etapa 4: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-d3)piperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina



A una solución de N-(4-((1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina (100 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió Et₃N (36 mg, 0,36 mmol) y CD₃I (130 mg, 0,90 mmol) a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h bajo Ar₂. La CLEM indicó que la reacción estaba completa y se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Se extrajo la fase acuosa con DCM (50 ml x 2) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,2 mg, 20 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 552,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,03 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,68 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 1H), 2,91-2,93 (m, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

Ej. n.º	Estructura	Nombre	EM, m/z
------------	------------	--------	---------

78		(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	577 (M+H) ⁺
79		(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1-ciclopil-3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina	575 (M+H) ⁺

Ejemplo 78

Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H). EM (ESI) *m/z*: 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

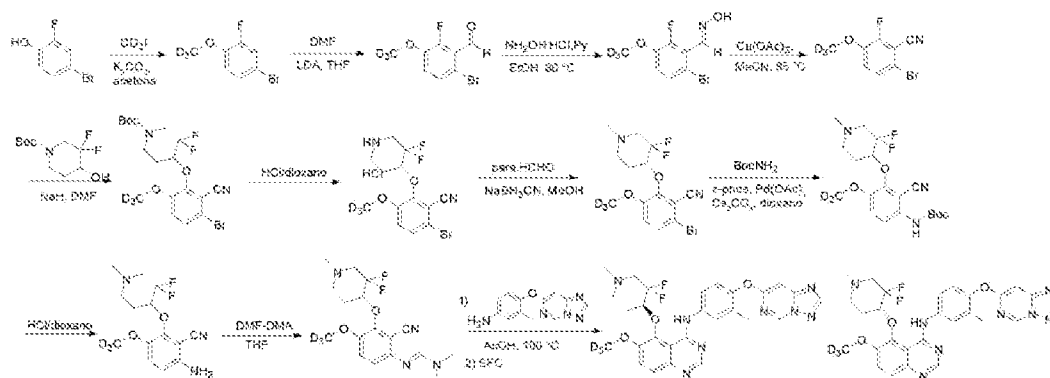
Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 0,52-0,39 (m, 4H). EM (ESI) *m/z*: 575 (M+H)⁺.

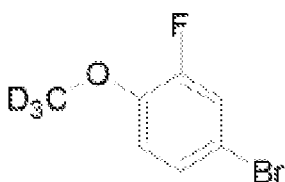
Ejemplo 36

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina

Ejemplo 37

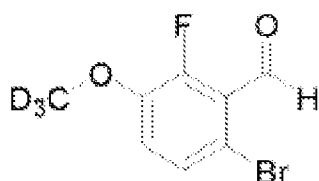
(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina

**Etapas 1: 4-bromo-2-fluoro-1-(metoxi-d3)-benceno**



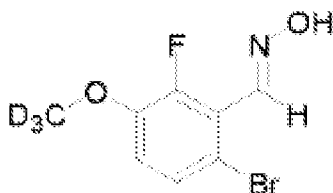
A una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (6 g, 31,6 mmol) en acetona (60 ml) se le añadió K_2CO_3 (8,72 g, 63,2 mmol) a 0 °C seguido de CD_3I (5,5 g, 37,9 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1) para dar el producto deseado (6 g, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapas 2: 6-bromo-2-fluoro-3-(metoxi- d_3)-benzaldehído



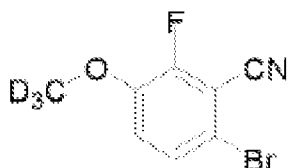
A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-(metoxi- d_3)-benceno (6 g, 29,1 mmol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota LDA (18,9 ml, 37,83 mmol, 2 M en THF) a -78 °C bajo atmósfera de N_2 y se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió gota a gota DMF (4,14 g, 56,7 mmol) a la mezcla a -70 °C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de N_2 . Se desactivó la mezcla con solución de NH_4Cl ac. saturada (10 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1) para dar el producto deseado (2,8 g, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,18 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,8 Hz, 1H).

Etapas 3: oxima de (E)-6-bromo-2-fluoro-3-(metoxi- d_3)-benzaldehído



A una mezcla de 6-bromo-2-fluoro-3-(metoxi- d_3)-benzaldehído (2,65 g, 11,2 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió piridina (1,15 g, 14,6 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (938 mg, 13,5 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (2,5 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z : 251/253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

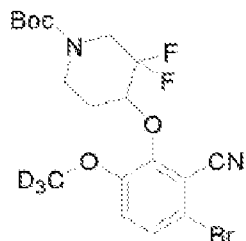
Etapas 4: 6-bromo-2-fluoro-3-(metoxi- d_3)-benzonitrilo



A una mezcla de oxima de (E)-6-bromo-2-fluoro-3-(metoxi- d_3)-benzaldehído (2,5 g, 10,0 mmol) en MeCN (30 ml) se le añadió $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (200 mg, 1,0 mmol) y se agitó la reacción a 85 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificaron los residuos por cromatografía en

gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado (2,2 g, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapas 5: 4-(3-bromo-2-ciano-6-(metoxi-d₃)-fenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



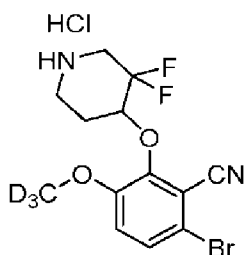
5

A una mezcla de 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,02 g, 4,3 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (224 mg, 5,59 mmol, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min. A la mezcla anterior se le añadió 6-bromo-2-fluoro-3-(metoxi-d₃)-benzonitrilo (1 g, 4,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NH₄Cl ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluida con PE:EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado (1,3 g, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 450/452 (M+H)⁺.

10

15

Etapas 6: clorhidrato de 6-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-3-metoxibenzonitrilo

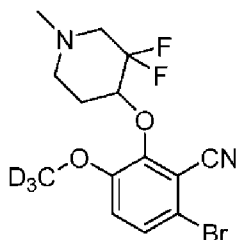


20

Se agitó una solución de 4-(3-bromo-2-ciano-6-(metoxi-d₃)-fenoxi)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,9 mmol) en HCl/1,4-dioxano (10 ml, 4 M) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad para dar clorhidrato de 6-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-3-metoxibenzonitrilo (1,3 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) m/z: 350/352 (M+H)⁺.

25

Etapas 7: 6-bromo-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(metoxi-d₃)-benzonitrilo

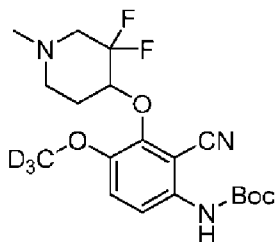


30

A una mezcla de clorhidrato de 6-bromo-2-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-3-metoxibenzonitrilo (650 mg, 1,43 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió paraformaldehído (429 mg, 14,3 mmol) seguido de AcOH (26 mg, 0,43 mmol) y cianoborohidruro de sodio (270 mg, 4,29 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 70 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 6:1) para dar el producto deseado (500 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 364/366 (M+H)⁺.

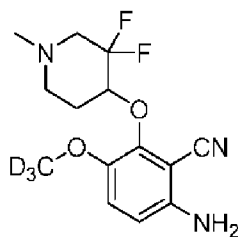
35

Etapas 8: (2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(metoxi-d₃)-fenil)carbamato de *tert*-butilo



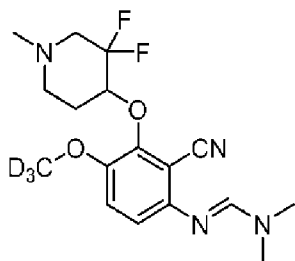
5 A una mezcla de 6-bromo-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(metoxi-d₃)-benzonitrilo (500 mg, 1,38 mmol) y carbamato de *tert*-butilo (71 mg, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,35 g, 4,14 mmol). Se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se añadió Pd(OAc)₂ (31,4 mg, 0,14 mmol) y Xant-phos (133,3 mg, 0,28 mmol). Después de la adición, se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó a 90 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar el producto deseado (380 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺.

Etapla 9: 6-amino-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(metoxi-d₃)-benzonitrilo



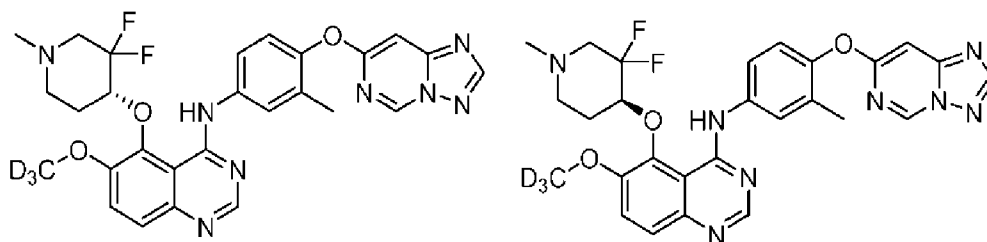
15 Se agitó una solución de (2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(metoxi-d₃)-fenil)carbamato de *tert*-butilo (380 mg, 0,95 mmol) en HCl/1,4-dioxano (5 ml, 4 M) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se alcalinizó el residuo añadiendo solución de NaHCO₃ ac. saturada hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla con DCM (10 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (280 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 301 (M+H)⁺.

25 **Etapla 10: (E)-N'-(2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(metoxi-d₃)-fenil)-N,N-dimetilformimidamida**



30 A una solución de 6-amino-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-(metoxi-d₃)-benzonitrilo (280 mg, 0,93 mmol) en THF (3 ml), se le añadió DMF-DMA (3 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar el producto deseado (300 mg, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 356 (M+H)⁺.

35 **Etapla 11: (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d₃)quinazolin-4-amina y (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d₃)quinazolin-4-amina**



A una solución de (E)-N'-(2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(metoxi-d₃)-fenil)-N,N-dimetilformimidamida (150 mg, 0,42 mmol) en AcOH (3 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (152 mg, 0,63 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se alcalinizó añadiendo solución de NaHCO₃ ac. saturada hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = de 40:1 a 15:1) para dar el producto racémico (90 mg, 38,9 % de rendimiento) como un sólido blanco, que posteriormente se separó por SFC quiral para dar dos enantiómeros:

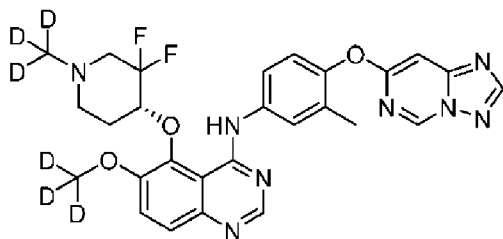
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d₃)quinazolin-4-amina (pico 1, tiempo de retención: 5,41 min) (28 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 9,6, 4,6 Hz, 3H), 7,61 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 29,6, 13,0 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,14-2,06 (m, 1H). EM (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺.

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d₃)quinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 6,32 min) (30 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 9,6, 4,4 Hz, 3H), 7,61 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,05-4,89 (m, 1H), 3,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 29,5, 12,7 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (t, J = 14,1 Hz, 1H). EM (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺.

Condiciones de SFC: columna: ChiralPak AS, 250×21,2 mm D.I., 5 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₄OH al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: 35 °C.

Ejemplo 77

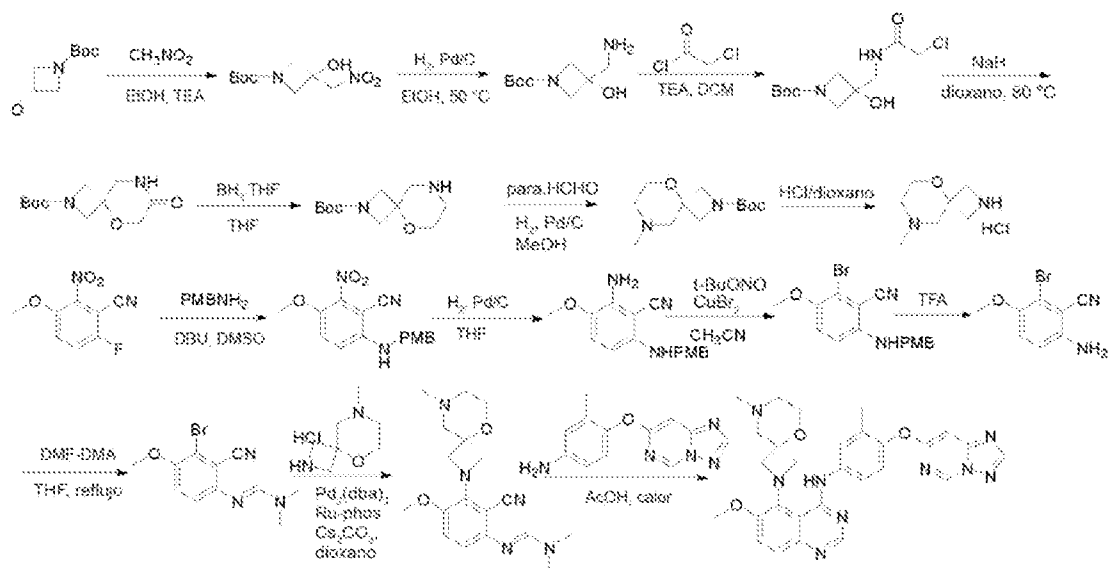
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-(metil-d₃)piperidin-4-il)oxi)-6-(metoxi-d₃)quinazolin-4-amina



Se puede sintetizar el compuesto del título de acuerdo con el esquema de procedimiento en los ejemplos 36 y 37 como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,41 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,62 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,01-4,90 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 5H), 2,07 (m, 1H). EM (ESI) m/z: 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina



Etapas 1: 3-hidroxi-3-(nitrometil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

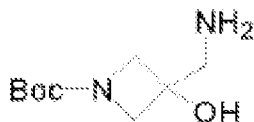


5

A una solución de 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16,0 g, 0,09 mol) en EtOH (150 ml) se le añadió Et₃N (0,95 g, 9,40 mmol) y nitrometano (21,7 g, 0,36 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (20 g de producto bruto) como un aceite amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 233 (M+H)⁺.

10

Etapas 2: 3-(aminometil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

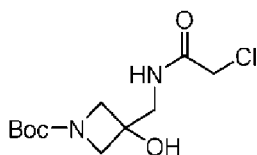


15

A una solución de 3-hidroxi-3-(nitrometil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 0,09 mol) en EtOH (200 ml) se le añadió Pd/C (2 g, 10 % en peso) y se desgasificó la mezcla de reacción bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo H₂ a 50 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1) para dar el producto deseado (13,0 g, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z: 103 (M+H-100)⁺.

20

Etapas 3: 3-((2-cloroacetamido)metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

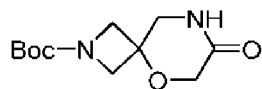


25

A una solución de 3-(aminometil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,0 g, 0,06 mol) en DCM (150 ml) se le añadió Et₃N (8,5 g, 0,08 mol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-cloroacetilo (8,7 g, 0,07 mol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se desactivó con agua. Se extrajo la mezcla resultante con DCM (150 ml), se lavó con NH₄Cl ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH=50:1) para dar el producto deseado (14,0 g, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 279 (M+H)⁺.

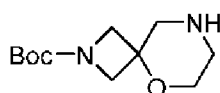
30

Etapas 4: 7-oxo-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



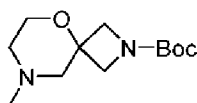
A una solución de 3-((2-cloroacetamido)metil)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,0 g, 25,2 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió NaH (1,76 g, 44,1 mmol, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) en porciones a 0 °C. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h y se desactivó con agua helada. Se extrajo la mezcla con EtOAc (50 ml), se lavó con solución de NH₄Cl ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH=100:1) para dar el producto deseado (2,7 g, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 243 (M+H)⁺.

Etapas 5: síntesis de 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



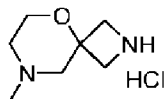
A una solución de 7-oxo-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,7 g, 11,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (33,6 ml, 33,6 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se desactivó la mezcla con MeOH (10 ml) a 0 °C y se agitó a 70 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla resultante hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH=25:1) para dar el producto deseado (2,3 g, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 229 (M+H)⁺.

Etapas 6: síntesis de 8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo



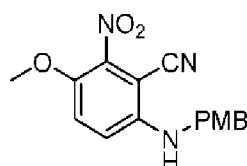
A una mezcla desgasificada de 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,3 g, 10,1 mmol) y paraformaldehído (1,52 g, 50,5 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió Pd/C (150 mg, 10 % en peso) y se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo un globo de H₂ a 25 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el producto deseado (2,0 g, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z: 243 (M+H)⁺.

Etapas 7: síntesis de clorhidrato de 8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano



Se agitó una solución de 8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 5,3 mmol) en HCl/1,4-dioxano (10 ml, 4 M) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad para dar el producto deseado (1,1 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) m/z: 143 (M+H)⁺.

Etapas 8: 3-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-2-nitrobenzonitrilo



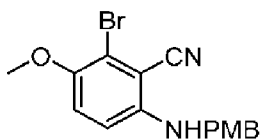
A una solución de 6-fluoro-3-metoxi-2-nitrobenzonitrilo (5,4 g, 27,5 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió 4-metoxibencilamina (4,5 g, 33 mmol) seguido de DBU (5,86 g, 38,5 mmol) a 0°C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE: EtOAc = de 5:1 a 3:1) para dar el producto deseado (4,5 g, 52 % de rendimiento) como un sólido naranja. EM (ESI) m/z: 314 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,7,25-7,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,19 (d, J = 92 Hz, 1H), 6,91-6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79-6,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Etapa 9: 2-amino-3-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)benzonitrilo



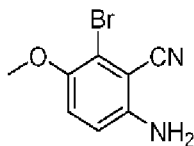
A una solución de 3-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)-2-nitrobenzonitrilo (3,5 g, 11,2 mmol) en THF (50 ml) se le añadió Pd/C (500 mg, 10 % en peso) y se desgasificó la mezcla bajo N₂ tres veces y se agitó bajo un globo de H₂ a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el producto deseado (2,3 g, 73 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 284 (M+H)⁺.

Etapa 10: 2-bromo-3-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)benzonitrilo



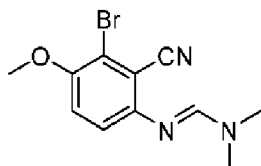
A una solución de 2-amino-3-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)benzonitrilo (2,2 g, 7,77 mmol) en HBr ac. (20 ml, 40 % en peso) se le añadió NaNO₂ (805 mg, 11,7 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió la mezcla gota a gota a una solución de CuBr (2,2 g, 15,55 mmol) en HBr (20 ml, 40 % en peso) a 10 °C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se basificó la mezcla con NH₄OH y se extrajo con EtOAc (20 ml x2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = de 10:1 a 2:1) para dar el producto deseado (700 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 347/349 (M+H)⁺.

Etapa 11: 6-amino-2-bromo-3-metoxibenzonitrilo



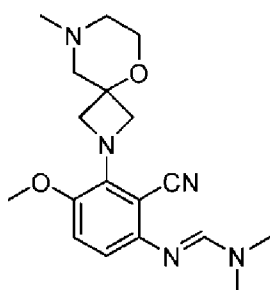
A una solución de 2-bromo-3-metoxi-6-((4-metoxibencil)amino)benzonitrilo (700 mg, 2,02 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml) a 0 °C y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en DCM (10 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el producto deseado (500 mg de producto bruto) como un sólido rojo, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación. EM (ESI) m/z: 227/229 (M+H)⁺.

Etapa 12: (E)-N'-(3-bromo-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida



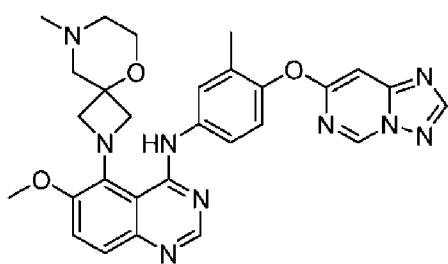
A una solución de 6-amino-2-bromo-3-metoxibenzonitrilo (500 mg, 2,02 mmol) en THF (5 ml) se le añadió DMF-DMA (5 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:acetona = 5:1) para dar el producto deseado (390 mg, 69 % de rendimiento en dos etapas) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 282/284 (M+H)⁺.

Etapas 13: (E)-N'-(2-ciano-4-metoxi-3-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida



A una mezcla de (E)-N'-(3-bromo-2-ciano-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (300 mg, 1,07 mmol) y 8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano (227 mg, 1,60 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (1,04 g, 3,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (98 mg, 0,11 mmol) y Ru-phos (100 mg, 0,21 mmol). Después de la adición, se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó a 100 °C bajo atmósfera de N₂ durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:acetona = 1:1) para dar el producto deseado (260 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 344 (M+H)⁺.

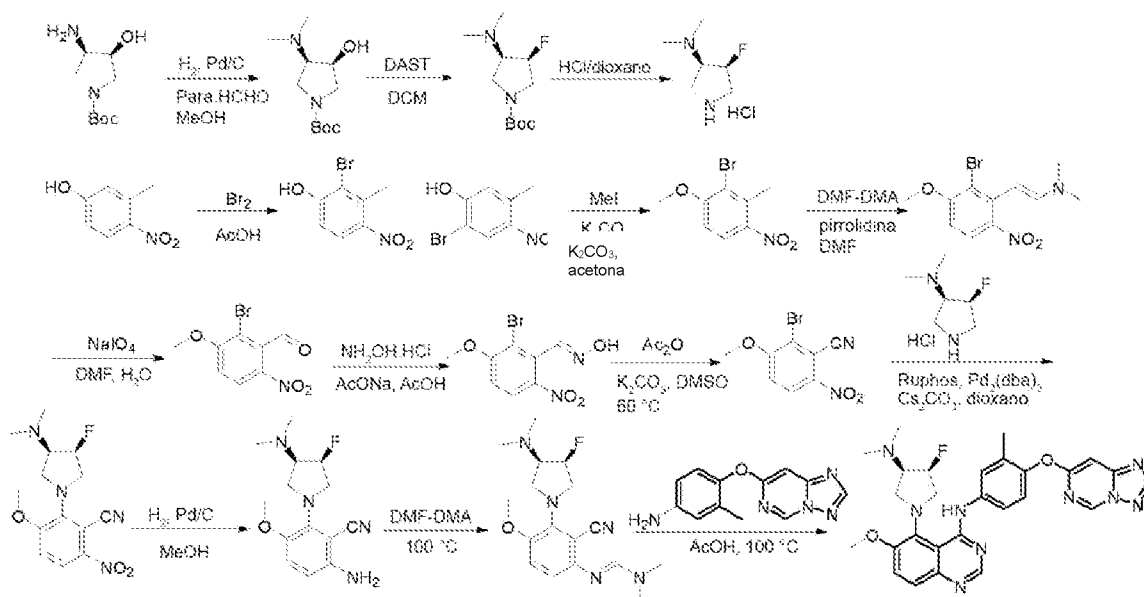
Etapas 14: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina



A una solución de (E)-N'-(2-ciano-4-metoxi-3-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida (260 mg, 0,76 mmol) en CH₃CN (3 ml) se le añadió AcOH (3 ml) y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil (183 mg, 0,76 mmol). Después de la adición, se agitó la mezcla a 100 °C bajo atmósfera de N₂ durante 8 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se disolvió el residuo en DCM (10 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por HPLC prep. (acetonitrilo al 10 %~100 % en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el producto deseado (37 mg, 9,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

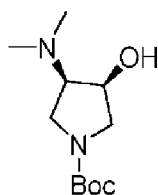
Ejemplo 39

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Etapa 1: (3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

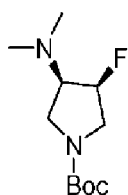
5



A una mezcla desgasificada de (3R,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,95 mmol) y paraformaldehído (1,49 g, 49,5 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió Pd(OH)₂ (500 mg, 10 % en peso) y se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo un globo de H₂ a 25 °C durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el producto deseado (950 mg, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z: 231 (M+H)⁺.

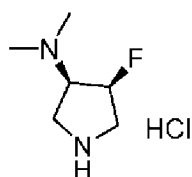
Etapa 2: (3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15



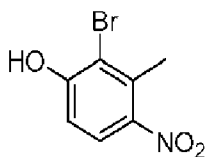
A una mezcla de (3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,17 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DAST (83 mg, 3,26 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se desactivó por solución de NaHCO₃ ac. saturada (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con DCM (10 ml x2). Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH=60:1), para dar el producto deseado (460 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z: 233 (M+H)⁺.

Etapa 3: clorhidrato de (3R,4S)-4-fluoro-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



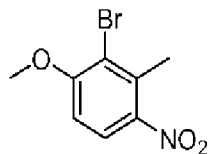
Se agitó una solución de (3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (460 mg, 1,98 mmol) en HCl/1,4-dioxano (10 ml, 4 M) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad para dar el producto deseado (430 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (ESI) m/z : 133 ($M+H$)⁺.

Etapa 4: 2-bromo-3-metil-4-nitrofenol



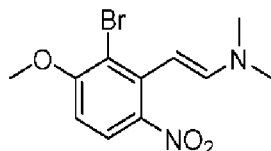
A una solución de 3-metil-4-nitrofenol (25 g, 0,149 mol) en AcOH (200 ml) se le añadió una solución de Br₂ (26,3 g, 0,164 mol) en AcOH (50 ml) gota a gota a 15 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Después de que la TLC (PE:DCM=1:1) mostrara que la reacción estaba completa, se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se filtró la suspensión. Se lavó la torta de filtración con agua dos veces y se secó bajo presión reducida para dar una mezcla de 2-bromo-3-metil-4-nitrofenol y 2-bromo-5-metil-4-nitrofenol (28 g, 76 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 5: 2-bromo-1-metoxi-3-metil-4-nitrobenceno (3)



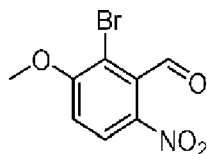
A una mezcla de 2-bromo-3-metil-4-nitrofenol y 2-bromo-5-metil-4-nitrofenol (28 g, 0,114 mol) en acetona (300 ml) se le añadió K₂CO₃ (23,6 g, 0,171 mol) seguido de MeI (19,4 g, 0,136 mol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la reacción a 35 °C durante 3 h. Se filtró la mezcla y se diluyó el filtrado con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = de 15:1 a 5:1) para dar una mezcla de 2-bromo-1-metoxi-3-metil-4-nitrobenceno y 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno (12,3 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 6: (E)-2-(2-bromo-3-metoxi-6-nitrofenil)-N,N-dimetiletetramina



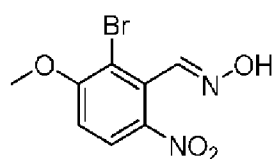
A una mezcla de 2-bromo-1-metoxi-3-metil-4-nitrobenceno y 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno (12 g, 48,8 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió pirrolidina (3,5 g, 48,8 mmol) seguido de DMF-DMA (17,4 g, 0,15 mol) y se agitó la mezcla resultante a 100 °C bajo atmósfera de N₂ durante 16 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se diluyó el residuo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró hasta sequedad para dar una mezcla de (E)-2-(2-bromo-3-metoxi-6-nitrofenil)-N,N-dimetiletetramina y (E)-2-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletetramina (15,5 g, bruta) como un aceite oscuro, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación.

Etapa 7: 2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzaldehído



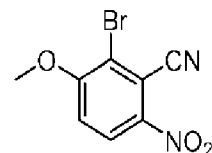
5 A una solución agitada de NaIO_4 (31,2 g, 0,146 mol) en agua/DMF (300 ml/100 ml) se le añadió una mezcla de (E)-2-(2-bromo-3-metoxi-6-nitrofenil)-N,N-dimetileténamina y (E)-2-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletén-1-amina (15,5 g, 48,8 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = de 10:1 a 5:1), hasta el producto deseado (4,6 g, 36 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

10 **Etapla 8: oxima de (E/Z)-2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzaldehído**



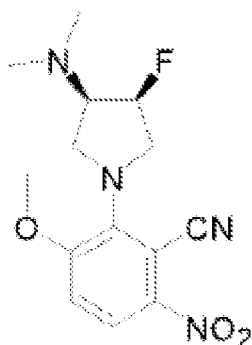
15 A una solución de 2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzaldehído (4 g, 15,4 mmol) en AcOH (30 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,28 g, 18,4 mmol) y AcONa (1,64 g, 20 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h y a continuación se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (4,3 g, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 275/277 (M+H)⁺.

20 **Etapla 9: 2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo**



25 A una solución de oxima de (E/Z)-2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzaldehído (4,3 g, 15,4 mmol) en DMSO (100 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,25 g, 30,8 mmol) seguido de Ac_2O (3,1 g, 30,8 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C bajo atmósfera de N_2 durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = de 10:1 a 3:1), para dar el producto deseado (3,8 g, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

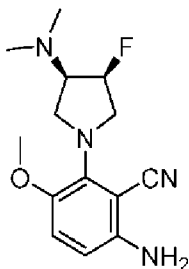
30 **Etapla 10: 2-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo**



35 A una mezcla de 2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (150 mg, 0,59 mmol) y clorhidrato de (3R,4S)-4-fluoro-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (178 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (587 mg, 1,77 mmol) seguido de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,9 mg, 0,06 mmol) y Ru-phos (55,9 mg, 0,12 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de la

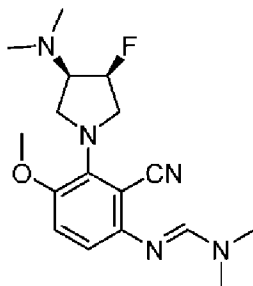
adición, se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó a 90 °C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto deseado (160 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 309 (M+H)⁺.

Etap 11: 6-amino-2-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-3-metoxibenzonitrilo



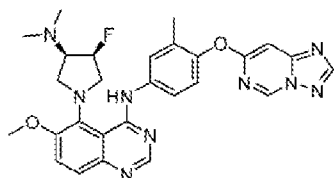
A una mezcla de 2-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (160 mg, 0,52 mmol) en MeOH (3 ml) y EtOAc (3 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 10 % en peso). Se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo un globo de H₂ a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el producto deseado (100 mg, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 279 (M+H)⁺.

Etap 12: (E)-N'-(2-ciano-3-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida



A una solución de 6-amino-2-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-3-metoxibenzonitrilo (100 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml) se le añadió DMF-DMA (2 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar el producto deseado (100 mg, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 334 (M+H)⁺.

Etap 13: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina

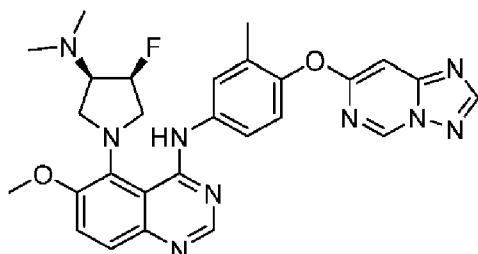


A una solución de (E)-N'-(2-ciano-3-((3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-4-metoxifenil)-N,N-dimetilformimidamida (100 mg, 0,30 mmol) en AcOH (3 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (108 mg, 0,45 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se alcalinizó añadiendo solución de NaHCO₃ ac. saturada hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla con EtOAc (10 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = de 50:1 a 15:1) para dar el producto deseado (30 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 530 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 9,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H),

7,81-7,87 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 2H), 7,18-7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,32-5,56 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,38-3,53 (m, 4H), 2,26-2,29 (a., 6H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 40

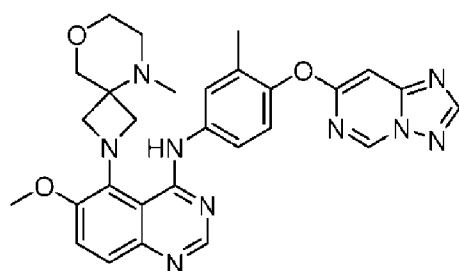
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3R,4R)-3-(dimetilamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Este material se puede sintetizar de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Ejemplo 39 para dar el producto deseado como un sólido blanco. EM (ESI) m/z : 530 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (s, 1H), 9,66 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,20-7,06 (m, 2H), 5,50-5,35 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 4H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,28-3,09 (m, 1H), 2,30 (t, $J = 13,0$ Hz, 6H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 41

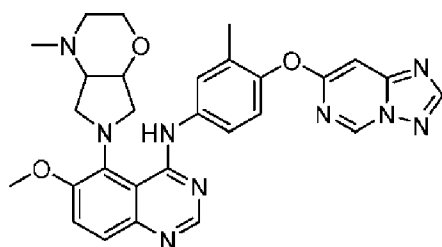
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(5-metil-8-oxa-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina



Se puede sintetizar este material de acuerdo con el esquema de procedimiento en el ejemplo 39 para dar el producto deseado como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z : 540 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s, 1H), 9,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,59-4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 42

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(4-metilhexahidropirrololo[3,4-b][1,4]oxacin-6(2H)-il)quinazolin-4-amina



Se puede sintetizar este material de acuerdo con el esquema de procedimiento en el ejemplo 39 para dar el producto deseado como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z : 540 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,39-8,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,99-8,02 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,94-7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,14-7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,31-4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 2H),

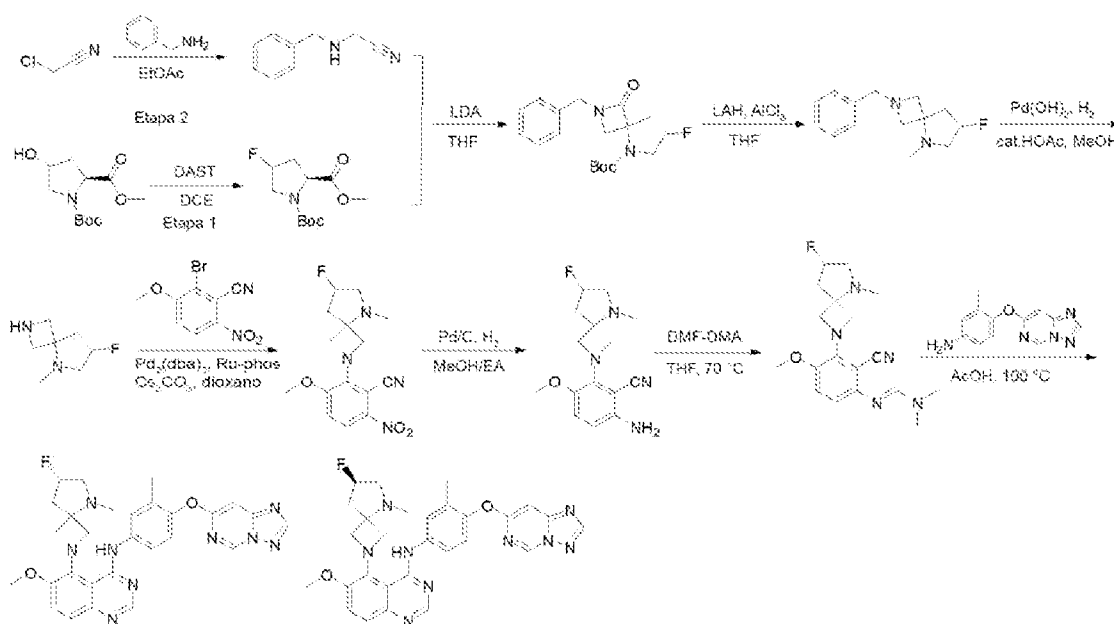
3,67-3,72 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,25-3,27 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,54-2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 43

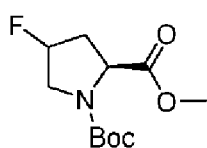
(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo 44

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina

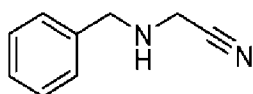


Etapas 1: (2S)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butil-2-metilo

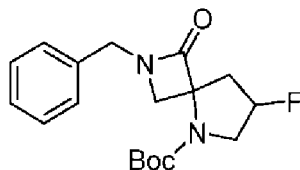


A una solución de (2S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil)-2-metilo (8 g, 32,7 mmol) en DCE (100 ml) se le añadió DAST (7,89 g, 48,9 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 h. Se desactivó la mezcla por solución de NaHCO₃ ac. saturada enfriada con hielo y se extrajo con DCM (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 60:1) para dar el producto deseado (6,0 g, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z: 248 (M+H)⁺.

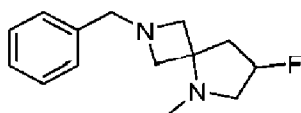
Etapas 2: 2-(bencilamino)acetonitrilo



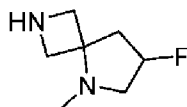
A una solución de 2-cloroacetonitrilo (15 g, 0,2 mol) en EtOAc (60 ml) se le añadió bencilamina (43,9 g, 0,4 mol) y se agitó la mezcla a 45 °C durante 0,5 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1), para dar 2-(bencilamino)acetonitrilo (29 g, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z: 147 (M+H)⁺.

Etapas 3: 2-bencil-7-fluoro-1-oxo-2,5-diazaespiro[3.4]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo.

- 5 A una solución de 2-(bencilamino)acetonitrilo (2 g, 13,7 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió LDA (23,9 ml, 47,9 mmol, 1 M) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 60 min seguido de la adición gota a gota de una solución de (2S)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil)-2-metilo (6,76 g, 27,4 mmol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C hasta temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla resultante con solución de NH₄Cl ac. saturada (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-20 % en PE) para dar el producto deseado (2,4 g, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EMS (ESI), m/z 335 (M+H)⁺.

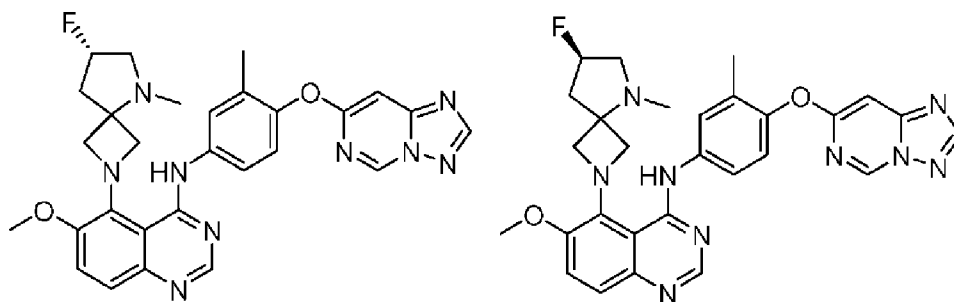
Etapas 4: 2-bencil-7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octano

- 20 A una suspensión de LiAlH₄ (816 mg, 21,5 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (2,83 g, 21,5 mmol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 30 min seguido de la adición de 2-bencil-7-fluoro-1-oxo-2,5-diazaespiro[3.4]octano-5-carboxilato de *tert*-butilo (2,4 g, 7,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la mezcla resultante por solución de NaOH ac. (1 ml, 15 % en peso) y agua (1 ml, 3 ml). Se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtración con diclorometano dos veces, se secó el filtrado combinado sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (700 mg, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 235 (M+1)⁺.

Etapas 5: 2-bencil-7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octano

- 30 Se desgasificó tres veces una solución de 2-bencil-7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octano (700 mg, 2,97 mmol) y HOAc cat. (0,1 ml) en metanol (20 ml) bajo atmósfera de N₂ y se añadió Pd(OH)₂ (100 mg, 10 % en peso). Se desgasificó la mezcla de nuevo y se agitó bajo un globo de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado hasta sequedad para dar el producto deseado (350 mg, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z: 145 (M+1)⁺.

- 40 **Etapas 6-9: (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina y (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina**



Se preparó la N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina racémica (60 mg) como un sólido blanco de manera similar al ejemplo 39, que se separó por SFC quiral para dar asignado arbitrariamente:

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 1, tiempo de retención: 4,02 min) (22 mg, 9,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 5H), 7,18-7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,14-5,28 (m, 1H), 4,09-4,29 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,41-3,69 (m, 2H), 2,91-3,16 (m, 2H), 2,56-2,71 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 4,51 min) (9 mg, 3,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67-7,74 (m, 4H), 7,21-7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,14-5,28 (m, 1H), 4,10-4,31 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,42-3,70 (m, 2H), 2,91-3,12 (m, 2H), 2,56-2,71 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

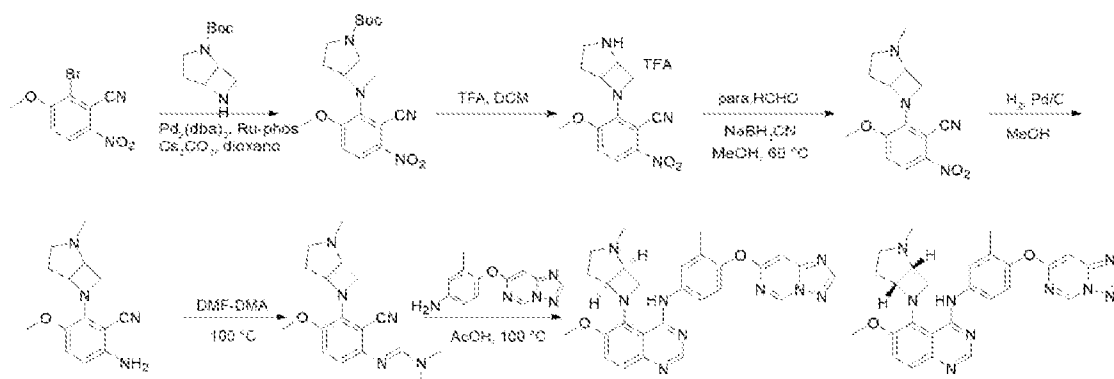
Condiciones de SFC: columna: ChiralPak AS, 250×21,2 mm D.I., 5 μm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₄OH al 0,1 %); gradiente: B al 30 %; caudal: 55 ml/min; temperatura de columna: 35 °C.

Ejemplo 45

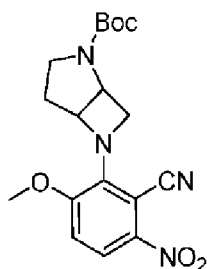
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina

Ejemplo 46

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina

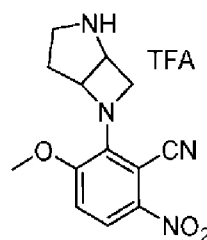


Etapas 1: 6-(2-ciano-6-metoxi-3-nitrofenil)-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



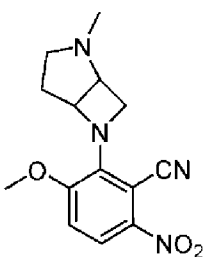
A una mezcla de 2-bromo-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (1,5 g, 5,83 mmol) y 2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 6,55 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (30 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (3,3 g, 10 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (320 mg, 0,35 mmol) y RuPhos (196 mg, 0,52 mmol) bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 100 °C durante 16 h. La TLC (PE:EtOAc = 2:1) mostró que la reacción estaba completa. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = de 5:1 a 3:1) para dar el producto deseado (1,6 g, 73 % de rendimiento) como un sólido naranja. EM (ESI) m/z: 375 (M+H)⁺.

Etapas 2: sal de TFA de 2-(2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo



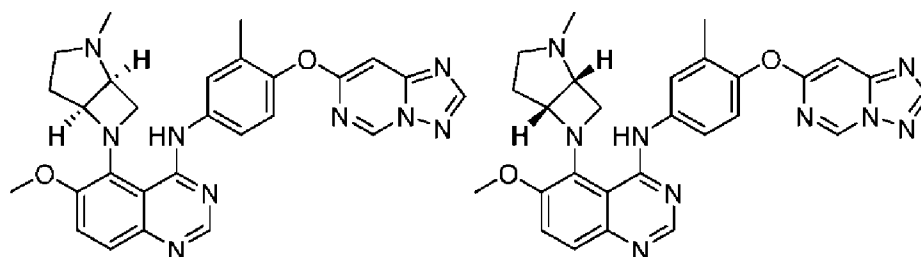
A una solución de 6-(2-ciano-6-metoxi-3-nitrofenil)-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 4,27 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (10 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se coevaporó el residuo con tolueno tres veces. Se secó el residuo a vacío para dar el producto deseado (2,4 g) como un aceite marrón, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación. EM (ESI) m/z: 275 (M+H)⁺.

Etapas 3: 3-metoxi-2-(2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-nitrobenzonitrilo



A una solución de sal de TFA de 2-(2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)-3-metoxi-6-nitrobenzonitrilo (1,6 g, 2,84 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió para-HCHO (430 mg, 14,2 mmol) seguido de NaBH₃CN (536 mg, 8,52 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 50 °C durante dos horas. Se desactivó la reacción con HCl ac. 1 N (10 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). Se lavó la mezcla con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 40:1) para dar el producto deseado (760 mg, 93 % de rendimiento) como jarabe amarillo. EM (ESI) m/z: 289 (M+H)⁺.

Etapas 4-6: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina y N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina



5 ejemplo 39, que se separó por SFC quiral para dar los enantiómeros:

10 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.78-7.80 (d, $J = 92$ Hz, 1H), 7.69-7.72 (d, $J = 92$ Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, $J = 92$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.90-4.93 (t, 1H), 4.10-4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.71-1.75 (m, 1H).

15 6-il)quinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 8,31 min) (35 mg, 4,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z : 510 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,69 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 7,78-7,80 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,69-7,72 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,90-4,93 (t, 1H), 4,10-4,11 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,84-3,88 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 2,97-3,01 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,71-1,75 (m, 1H).

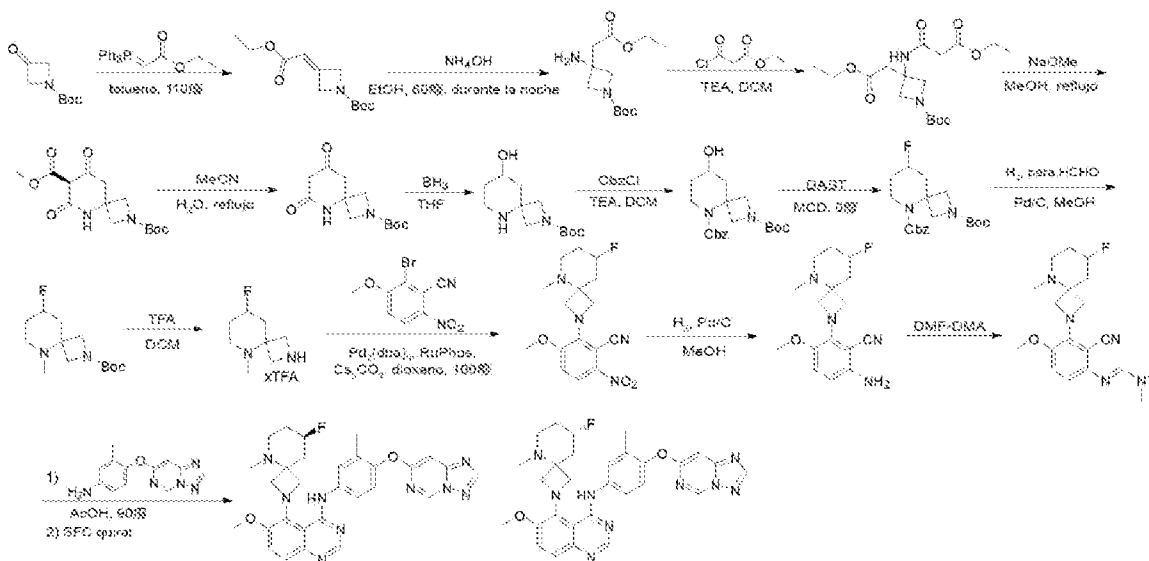
20 Condiciones de SFC: columna: ChiralPak AS, 250×21,2 mm D.I., 5 µm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₄OH al 0,1 %); gradiente: B al 40 %; caudal: 50 ml/min; temperatura de columna: 35 °C.

Ejemplo 47

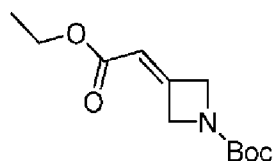
(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo 48

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina

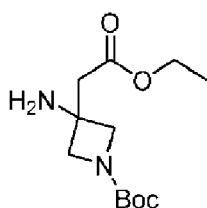


Etapa 1: 3-(2-etoxi-2-oxoetiliden)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



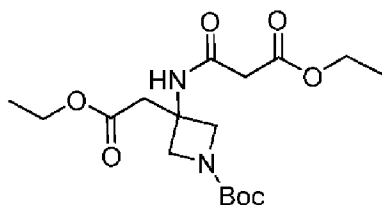
A una solución de 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 87,6 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió 2-(trifenil-λ-fosfaniliden)acetato de etilo (33,5 g, 96,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente 50 ml y se filtró. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-30 % en PE) para dar el producto deseado (20 g, 95 % de rendimiento) como un líquido incoloro. EM (ESI) m/z: 242 (M+H)⁺.

Etapla 2: 3-amino-3-(2-etoxi-2-oxoetil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



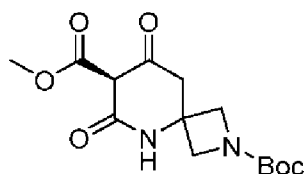
A una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetiliden)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 82,9 mmol) en EtOH (130 ml) se le añadió NH₄OH (130 ml, 30 % en peso) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se diluyó el residuo con EtOAc (100 ml x 2), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 50 %-100 % en PE) para dar el producto deseado (15 g, 70 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. EM (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺.

Etapla 3: 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 3-amino-3-(2-etoxi-2-oxoetil)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,6 g, 72 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se le añadió TEA (15 ml, 110 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (14,4 g, 95,62 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se desactivó la reacción en solución de NaHCO₃ ac. saturada (100 ml) a 0 °C y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (100 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (26 g, 97 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) m/z: 373 (M+H)⁺.

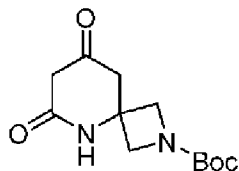
Etapla 4: 7-metil(S)-6,8-dioxo-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo)



A una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(3-etoxi-3-oxopropanamido)acetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (26 g, 69,86 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió metanolato de sodio (100 ml, 5,4 M en MeOH) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se vertió el residuo en solución de NH₄Cl ac. saturada enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (150 ml x2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el

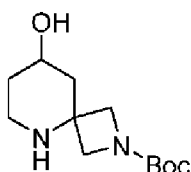
residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-70 % en PE) para dar el producto deseado (18,6 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z : 313 (M+H)⁺.

Etapas 5: 6,8-dioxo-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



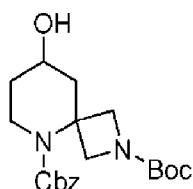
Se agitó una solución de (S)-6,8-dioxo-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de 2-*tert*-butil-7-metilo (18,6 g, 59,59 mmol) en MeCN (304 ml) y agua (34 ml) a 100 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar el producto deseado (14,5 g, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z : 255 (M+H)⁺.

Etapas 6: 8-hidroxi-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



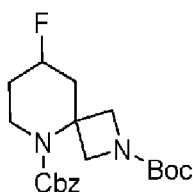
A una solución de 6,8-dioxo-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (14,5 g, 57 mmol) en THF anhidro (150 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (228 ml, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se desactivó la reacción con MeOH (100 ml) a 0 °C y se concentró la mezcla hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-30 % en DCM) para dar el producto deseado (4,5 g, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. EM (ESI) m/z : 243 (M+H)⁺.

Etapas 7: 8-hidroxi-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2,5-dicarboxilato de 5-bencil-2-(*tert*-butilo)



A una solución de 8-hidroxi-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (2,7 g, 11,14 mmol) en DCM anhidro (120 ml) se le añadió TEA (3,1 ml, 22,28 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (2,85 g, 16,71 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se desactivó la reacción con agua helada y se separaron las capas orgánicas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (100 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-100 % en PE) para dar el producto deseado (1,5 g, 36 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z : 377 (M+H)⁺.

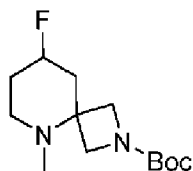
Etapas 8: 8-fluoro-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2,5-dicarboxilato de 5-bencil-2-(*tert*-butilo)



A una solución de 8-hidroxi-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2,5-dicarboxilato de 5-bencil-2-(*tert*-butilo) (1,5 g, 3,98 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se le añadió DAST (964 mg, 5,98 mmol) en DCM anhidro (7 ml) gota a gota

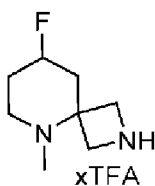
a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se desactivó la reacción con solución de NaHCO₃ ac. saturada (100 ml) a 0 °C y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (50 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-40 % en PE) para dar el producto deseado (600 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z: 379 (M+H)⁺.

Etapas 9: 8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo



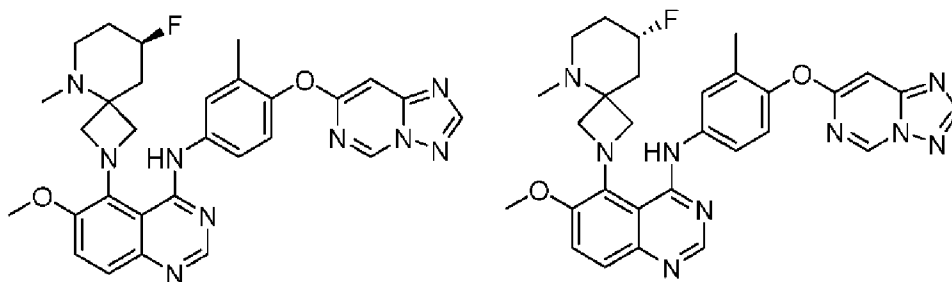
A una mezcla de 8-fluoro-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2,5-dicarboxilato de 5-bencil-2-(*tert*-butilo) (590 mg, 1,56 mmol) y paraformaldehído (1,4 g, 15,6 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 5 % en peso). Se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo un globo de H₂ a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-15 % en DCM) para dar el producto deseado (300 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z: 259 (M+H)⁺.

Etapas 10: sal de ácido 8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonanotrifluoroacético



A una solución de 8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (258 mg, 1 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se coevaporó el residuo con tolueno dos veces, se secó a vacío para dar el producto deseado (380 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI), m/z: 159 (M+H)⁺.

Etapas 11-14: (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina y (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina



Se preparó la N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina racémica (49 mg) como un sólido amarillo claro de manera similar al ejemplo 39, que se separó por SFC quiral para dar asignado arbitrariamente:

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina (pico 1, tiempo de retención: 15,71 min) (11 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z: 556 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07-8,08 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,75-7,77 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,69-7,71 (d, J = 92 Hz, 1H), 7,17-7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,75-4,80 (a., 1H), 4,01-4,14 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 2,91-2,95 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,66-1,88 (m, 2H).

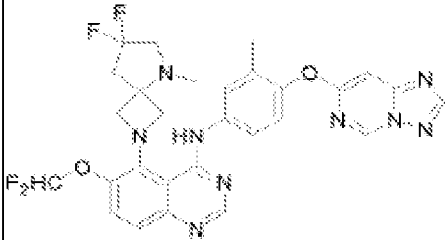
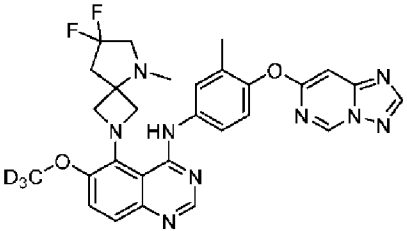
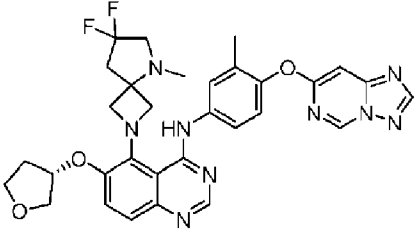
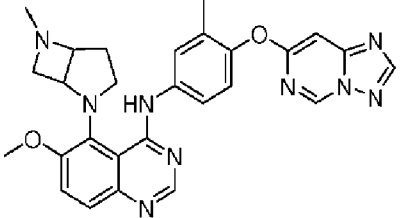
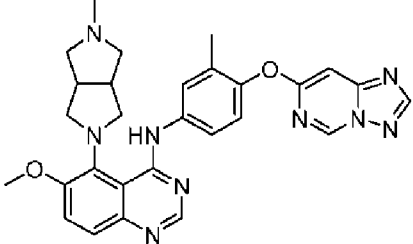
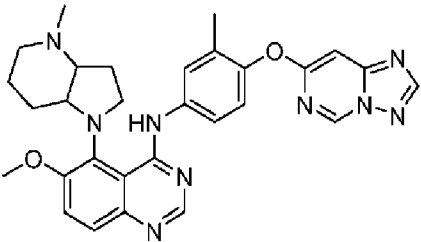
(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-fluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-6-

metoxiquinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 18,43 min) (12 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM (ESI) m/z: 556 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07-8,08 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,76-7,78 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,69-7,71 (d, *J* = 92 Hz, 1H), 7,18-7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,75-4,80 (a., 1H), 4,02-4,13 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 2,91-2,95 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H).

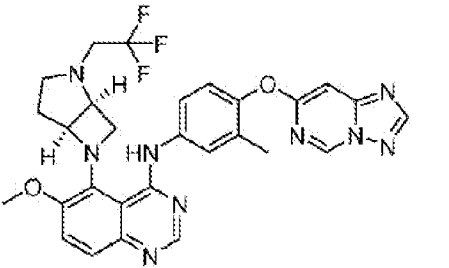
Condiciones de SFC: columna: ChiralPak AS, 250×21,2 mm D.I., 5 μm; fase móvil: A para CO₂ y B para metanol (NH₄OH al 0,1 %); gradiente: B al 35 %; caudal: 55 ml/min; temperatura de columna: 35 °C.

- 10 Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

N.º ej.	Estructura	Nombre	EM, m/z
49		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)quinazolin-4-amina	524 (M+H) ⁺
50		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina	538 (M+H) ⁺
56		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metoxi-d3)-5-((1S,5S)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	513 (M+H) ⁺
57		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(metoxi-d3)-5-((1R,5R)-2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	513 (M+H) ⁺
58		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-amina	560 (M+H) ⁺

59		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-(difluorometoxi)quinazolin-4-amina	596 (M+H) ⁺
60		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-(metoxi-d3)quinazolin-4-amina	563 (M+H) ⁺
61		(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(7,7-difluoro-5-metil-2,5-diazaespiro[3.4]octan-2-il)-6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-amina	616 (M+H) ⁺
62		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(6-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-2-il)quinazolin-4-amina	510 (M+H) ⁺
63		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)quinazolin-4-amina	524 (M+H) ⁺
64		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-(4-metiloctahidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)quinazolin-4-amina	538 (M+H) ⁺

65		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(3-metil-3,7-diazabicciclo[4.2.0]octan-7-il)quinazolin-4-amina	524 (M+H) ⁺
66		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-(3-metil-3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	510 (M+H) ⁺
67		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-ciclopropil-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina	536 (M+H) ⁺
68		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-(2,2-difluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina	560 (M+H)
69		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoksi-5-((1S,5S)-2-(metil-d3)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	513 (M+H) ⁺
70		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((1S,5S)-2-(2-fluoroetil)-2,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-6-il)-6-metoksiquinazolin-4-amina	542 (M+H)

71		N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-metoxi-5-((1S,5S)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-il)quinazolin-4-amina	578 (M+H)
----	---	--	--------------

Ejemplo 67

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,82-7,70 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 92$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J = 12,4, 8,1$ Hz, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,94 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 28,9, 12,3$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,44 (dd, $J = 13,7, 6,0$ Hz, 6H), 1,26-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 68

Sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,17-5,81 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,25-2,99 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H).

Ejemplo 70

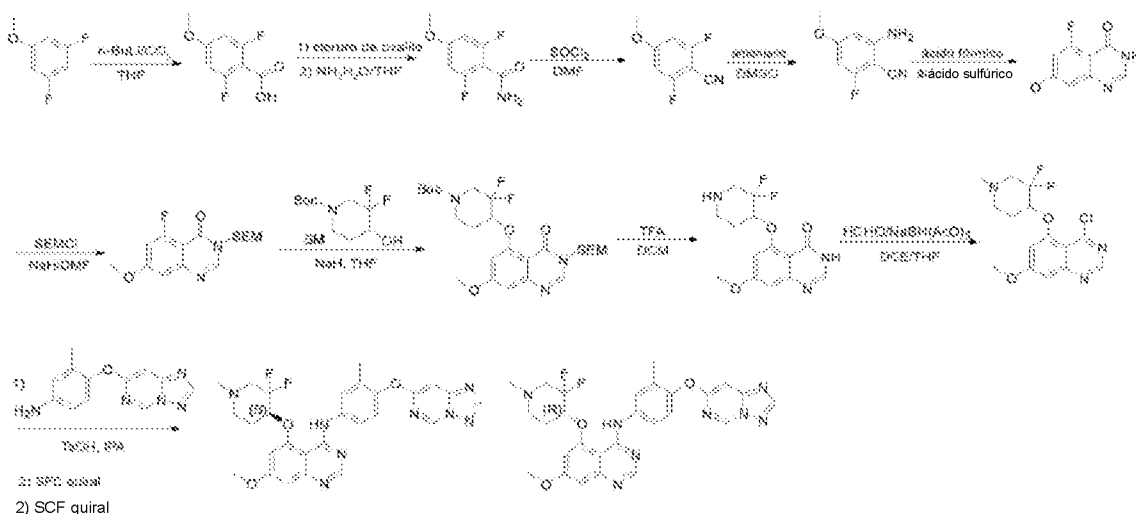
Sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89-7,67 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (dd, $J = 13,6, 4,8$ Hz, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 51

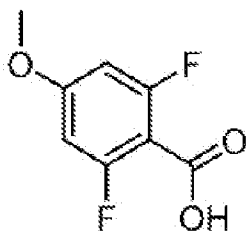
(S)-N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

Ejemplo de referencia 52

(R)-N-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina

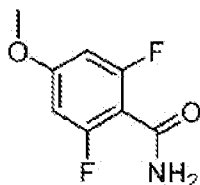


Etapa 1: ácido 2,6-difluoro-4-metoxibenzoico



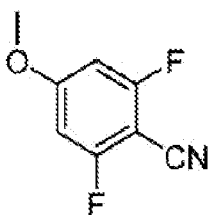
A una solución de 1,3-difluoro-5-metoxibenceno (40,0 g, 277,7 mmol) en THF (250 ml) se le añadió *n*-BuLi (120 ml, 361,1 mmol) gota a gota a -78 °C protegido con N₂. Después de la adición, se agitó la mezcla resultante durante 1 h a -78 °C. A continuación, se añadió hielo seco (61 g, 1,39 mol) y se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con EA/THF (200 ml x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Se trituró el producto bruto en PE/EA = 25:1 y se filtró para dar el producto (40 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,42 (s.a., 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 2: 2,6-difluoro-4-metoxibenzamida



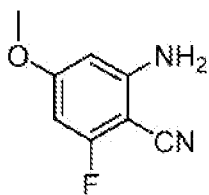
A una solución de ácido 2,6-difluoro-4-metoxibenzoico (45,0 g, 240 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se le añadió DMF (0,1 ml) y cloruro de oxalilo (50 ml, 840 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y, a continuación, se concentró para dar un residuo. Se disolvió el residuo en DCM (120 ml) y, a continuación, se añadió a una mezcla de NH₄OH/THF (200 ml/200 ml) lentamente. Después de la adición, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción, se redisolvió en agua y se extrajo con DCM (300 ml x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado. Se trituró el residuo en PE/EA (20:1, 500 ml) y se filtró para dar el producto (32 g, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) *m/z*: 188,2 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2,6-difluoro-4-metoxibenzonitrilo



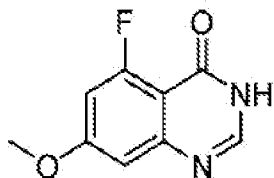
A una solución de 2,6-difluoro-4-metoxibenzamida (55 g, 294,1 mmol) en DMF (300 ml) se le añadió una mezcla de SOCl₂ (350 g) en DMF a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada (1 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x3). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto (45 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) *m/z*: 170,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: 2-amino-6-fluoro-4-metoxibenzonitrilo



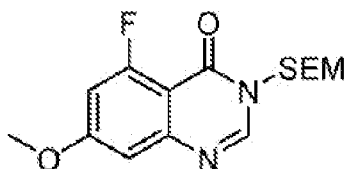
A una solución de 2,6-difluoro-4-metoxibenzonitrilo (45 g, 266,3 mmol) en DMSO (400 ml) se le añadió DHP (1,0 ml, 12,40 mmol). A continuación, se burbujó amoníaco a través de la mezcla de reacción aproximadamente 10 min y, a continuación, se selló la mezcla de reacción. Después de agitarse a 80 °C durante la noche, se diluyó la mezcla de reacción con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x3). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (300 ml x3) y salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 1/3) para dar el producto (40 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 167,1 (M+H)⁺.

Etapas 5: 5-fluoro-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



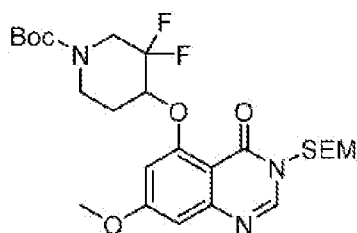
A una solución de 2-amino-6-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (60 g, 361,1 mmol) en HCOOH (500 ml) se le añadió H₂SO₄ (3,0 g, 27,6 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua helada (2 l) y se ajustó el pH de la mezcla a 5-6. Se filtró el precipitado y se lavó con agua y EtOAc. Se trituró el sólido en EtOAc y se filtró para dar el producto (55 g, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,13 (s.a., 1H), 8,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Etapas 6: 5-fluoro-7-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona



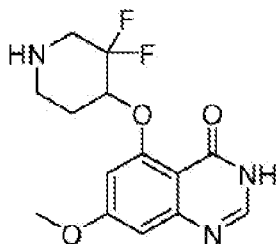
A una suspensión de NaH (17,0 g, 425,2 mmol) en DMF (600 ml) se le añadió 5-fluoro-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (55,0 g, 283,5 mmol) a 0 °C bajo N₂. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. A continuación, a la mezcla se le añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (71,0 g, 425,2 mmol) a 0 °C. Se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se desactivó la mezcla de reacción con agua helada (500 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x3). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (500 ml x3) y salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto (47,0 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 325,1 (M+H)⁺.

Etapas 7: 3,3-difluoro-4-((7-metoxi-4-oxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



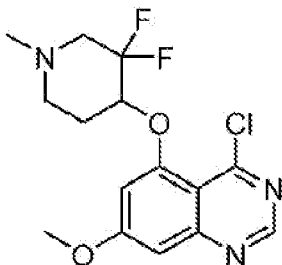
A una suspensión de NaH (60 %, 3,44 g, 86,1 mmol) en THF (250 ml) se le añadió 3,3-difluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16,8 g, 70,7 mmol) a 0 °C bajo N₂. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. A continuación, a la mezcla se le añadió 5-fluoro-7-metoxi-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (20,0 g, 61,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. La CLEM mostró que la reacción estaba completa. Se desactivó la mezcla de reacción con agua helada y se extrajo con EtOAc (200 ml x2). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para dar el producto (30,0 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 542,3 (M+H)⁺.

Etapas 8: 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



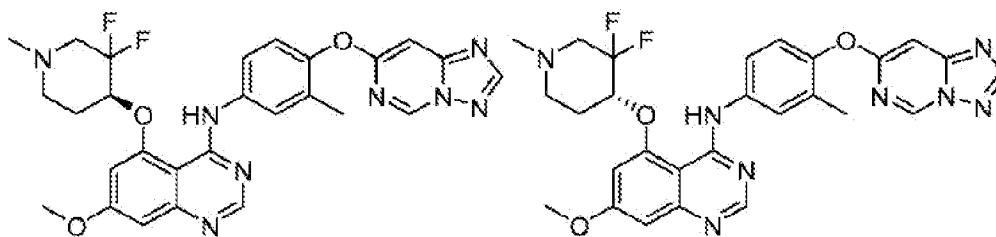
A una solución de 3,3-difluoro-4-((7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-5-il)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,0 g, 55,4 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió TFA (63 g, 554 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción para dar el producto bruto. Se disolvió el residuo en DCM (300 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. y, a continuación, se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con DCM/MeOH (20/1, 50 ml x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (17 g, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 312,1 (M+H)⁺.

Etapas 9: 5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 5-((3,3-difluoropiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona (1,66 g, 4,04 mmol) en una mezcla de DCE (30 ml) y THF (5 ml) se le añadió HCHO ac. (1,5 ml) a 0 °C y se agitó durante 2 h. A continuación, se añadió NaBH(AcO)₃ (2,0 g, 9,54 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante otras 2 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con DCM:MeOH (10:1, 200 ml x5). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH= 10/1) para dar el producto como un sólido blanco (1,15 g, 74 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 326,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,98 (a., 1H), 7,92 (s, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18-2,16 (m, 2H).

Etapas 10: (S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina y (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina



A una solución de 4-cloro-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolina (130 mg, 0,38 mmol) y 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilina (74 mg, 0,30 mmol) en iPrOH (15 ml) se le añadió TsOH (66 mg, 0,38 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 90 °C durante 5 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. Se concentró la mezcla de reacción para retirar iPrOH. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se purificó el residuo por TLC prep. (DCM/MeOH = 20/1) dos veces para dar el producto (65 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se separó por SFC quiral para dar los enantiómeros:

(S)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (pico 1, tiempo de retención: 6,339 min, ee: 91,43 %) (9 mg, 5,35 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 549,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,82(s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,59-4,65 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H).

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinazolin-4-amina (pico 2, tiempo de retención: 9,068 min, ee: 100 %) (9 mg, 5,35 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 549,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,74(s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 1H).

Condiciones de SFC: columna: OD 4,6 x 250 5 um, fase móvil: A: CO₂, B: metanol, gradiente: retención de un 40 % de B durante 15 min, caudal: 1,8 ml/min, temp. de columna: 35 °C.

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

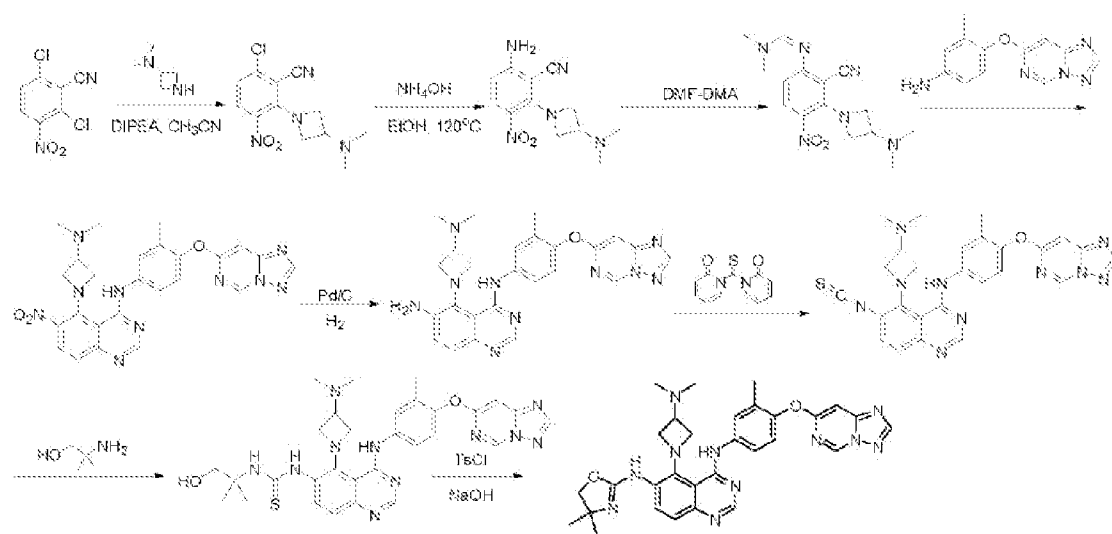
N.º ej.	Estructura	Nombre	EM, m/z
53*		N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-7-metoxi-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina	513 (M+H) ⁺

*Ejemplo de referencia

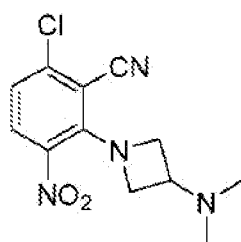
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,88 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,17-2,38 (m, 12H).

Ejemplo 54

N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-4,6-diamina



Etapas 1: 6-cloro-2-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-3-nitrobenzonitrilo



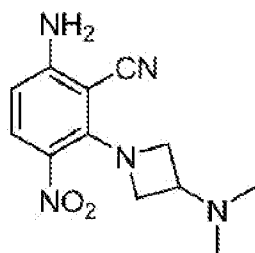
5

Se agitó una solución de 2,6-dicloro-3-nitrobenzonitrilo (5,0 g, 23,0 mmol) en MeCN (40 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de diclorhidrato de N,N-dimetilacetidin-3-amina (2,1 g, 21,0 mmol) y DIPEA (7,8 g, 63,0 mmol) en MeCN (40 ml) en 20 min. A continuación, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h y, a continuación, se vertió en agua helada. Se recogió el precipitado por filtración. Se lavó el sólido con agua y se secó a vacío para dar el producto deseado (5 g, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM: m/z 281 (M+H)⁺.

10

Etapas 2: 6-amino-2-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-3-nitrobenzonitrilo

15

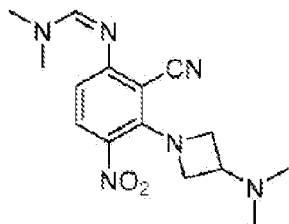


A una solución de 6-cloro-2-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-3-nitrobenzonitrilo (5 g, 17,9 mmol) en EtOH (100 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió amoníaco al 37 % (30 ml), se agitó la mezcla resultante a 120 °C durante 12 h. Después de enfriar, se evaporó la mezcla bruta hasta sequedad, se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc:PE = 1:2) para dar el producto deseado (2 g, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM: m/z 262 (M+H)⁺.

20

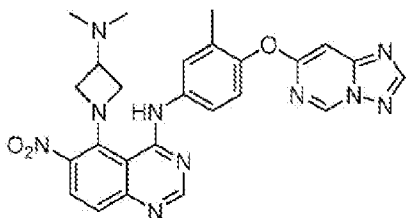
Etapas 3: (Z)-N'-(2-ciano-3-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformimidamida

25



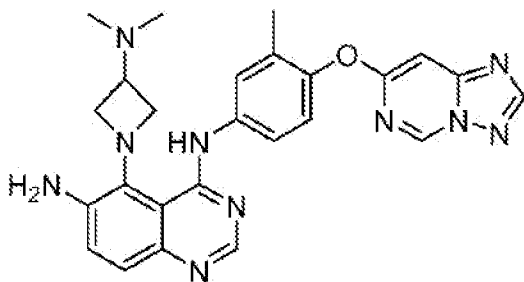
Se agitó una mezcla de 6-amino-2-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-3-nitrobenzonitrilo (300 mg, 1,1 mmol) y DMF-DMA (3 ml) en EtOH (30 ml) a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar, se evaporó la mezcla bruta hasta sequedad para dar el producto deseado (310 mg) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/z 317 (M+H)⁺.

Etapas 4: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-nitroquinazolin-4-amina



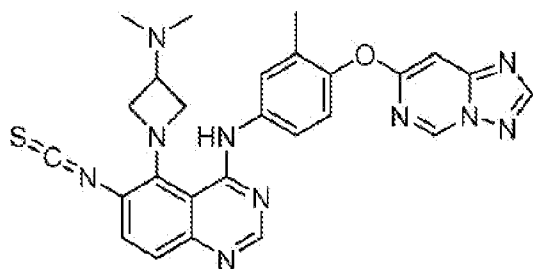
A una solución de (Z)-N'-(2-ciano-3-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformimidamida (300 mg, 1 mmol) en HOAc (10 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (241 mg, 1 mmol), se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 12 h. A continuación, se concentró la mezcla bruta hasta sequedad, se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto deseado (220 mg, 45 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo. EM: m/z 513 (M+H)⁺.

Etapas 5: N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolina-4,6-diamina



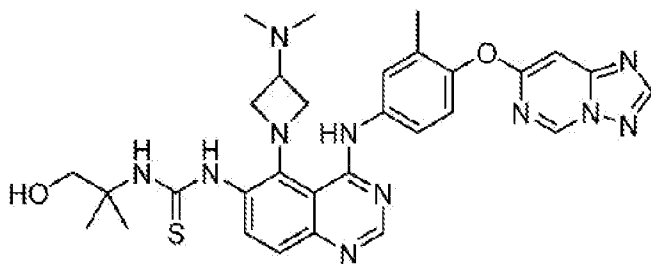
A una solución de N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-nitroquinazolin-4-amina (220 mg, 0,4 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (20 mg). Se agitó la mezcla resultante bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtró el catalizador a través de Celite y se evaporó el filtrado hasta sequedad para dar el producto deseado (190 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/z 483 (M+H)⁺.

Etapas 6: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-isotiocianatoquinazolin-4-amina



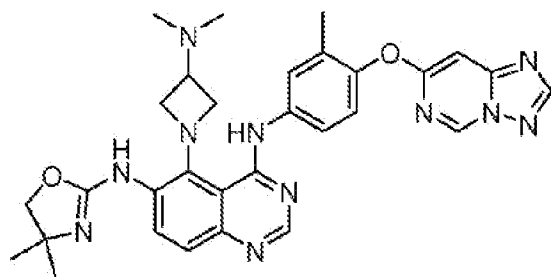
A una solución de N4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-4,6-diamina (110 mg, 0,2 mmol) y Et₃N (41 mg, 0,4 mmol) en PhMe (10 ml) agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le añadió 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1H)-ona) (47 mg, 0,2 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 110 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Después de enfriar, se diluyó la mezcla bruta con EtOAc (20 ml), se lavó con agua y salmuera, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (70 mg, 59 % de rendimiento). CLEM: m/z 525 (M+H)⁺.

Etapas 7: 1-(4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea



A una solución de N-4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-isotiocianatoquinazolin-4-amina (70 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) agitada a temperatura ambiente, se le añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (18 mg, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 2 h. A continuación, se vertió la mezcla bruta en agua helada, se extrajo con EtOAc (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH =20:1) para dar el producto deseado (40 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM: m/z 614 (M+H)⁺.

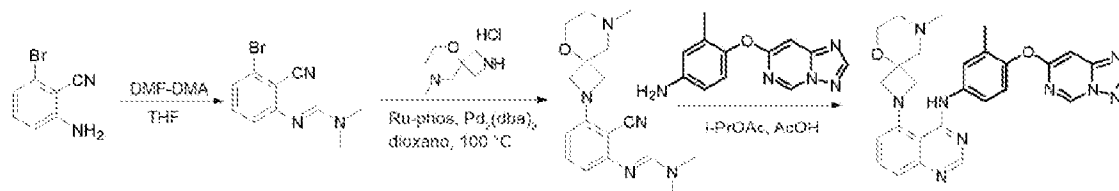
Etapas 8: N4-(4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-4,6-diamina



A una solución de 1-(4-((4-((1,2,4)triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiourea (20 mg, 0,03 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron TsCl (6 mg, 0,03 mmol) y NaOH (3 mg, 0,06 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 h y a continuación se filtró. Después de concentrar el filtrado, se purificó el residuo por TLC prep. para dar el producto deseado (10 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM: 580 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 6H), 3,51 (s, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (s, 6H).

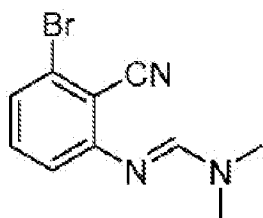
Ejemplo 55

N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina



5

Etapa 1: (E)-N'-(3-bromo-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida

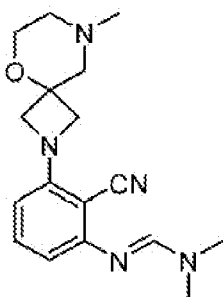


10

A una solución de 2-amino-6-bromobenzonitrilo (2,0 g, 10,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió DMF-DMA (10 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1) para dar el producto deseado (2,0 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 252/254 (M+H)⁺.

15

Etapa 2: (E)-N'-(2-ciano-3-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida



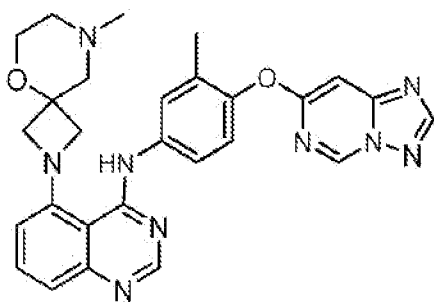
20

A una mezcla de clorhidrato de (E)-N'-(3-bromo-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida (150 mg, 0,60 mmol) y 8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano (127,8 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (587 mg, 1,80 mmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (54,9 mg, 0,06 mmol) y Ru-phos (55,9 mg, 0,12 mmol). Se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó a 90 °C bajo atmósfera de N₂ durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para dar el producto bruto (150 mg, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z: 314 (M+H)⁺.

25

Etapa 3: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(8-metil-5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)quinazolin-4-amina

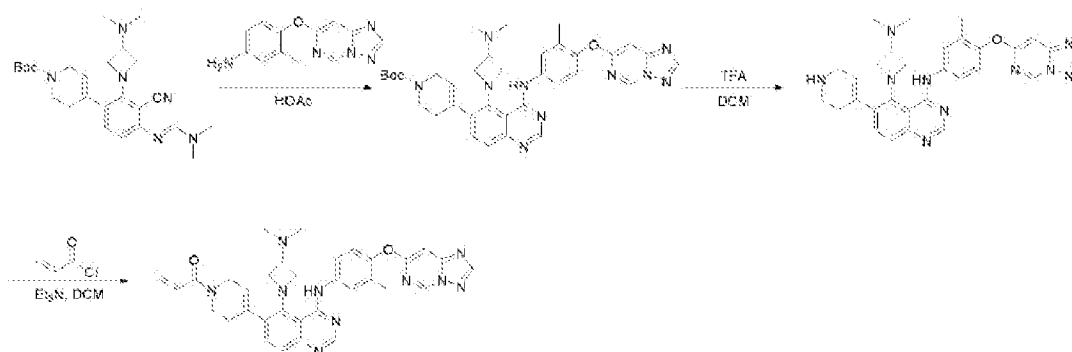
30



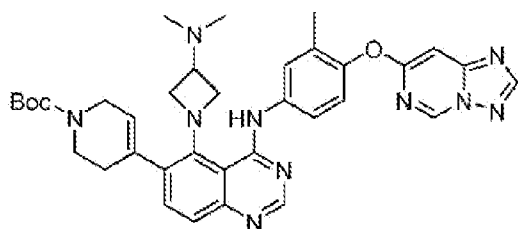
A una solución de (E)-N'-(2-ciano-3-(8-metil-5-oxa-2,8-diaespiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-N,N-dimetilformimidamida (50 mg, 0,16 mmol) en i-PrOAc (3 ml) y AcOH (1 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina (38,7 mg, 0,16 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se alcalinizó añadiendo solución de NaHCO₃ ac. saturada hasta pH = 8. Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 ml x2) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = de 80:1 a 20:1) para dar el producto deseado (80,0 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 510 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92-7,92 (m, 2H), 7,75 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,32 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 80

1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona

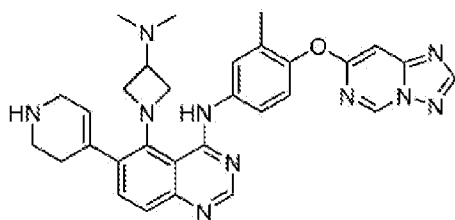


Etapas 1: 4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

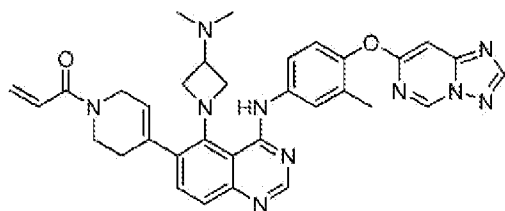


A una solución de (E)-4-(3-ciano-2-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-4-(((dimetilamino)metilen)amino)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,66 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilanilina (240 mg, 1,00 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = de 60:1 a 20:1) para dar el producto deseado (260 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 649 (M+H)⁺.

Etapas 2: N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina

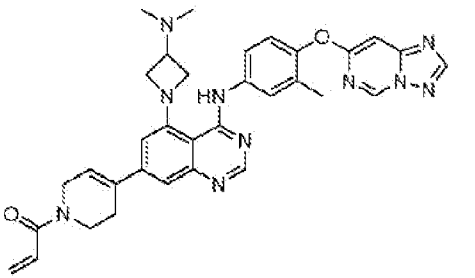
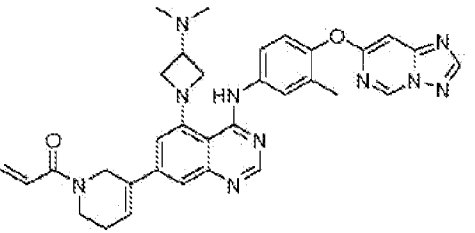
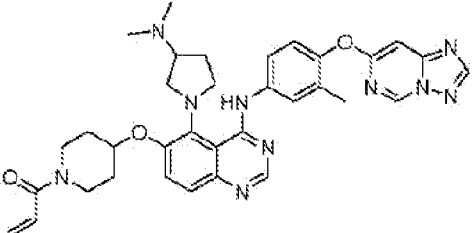
- 5 A una solución de 4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0,40 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se concentró la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo en DCM (10 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar el producto deseado (190 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido rojo, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. EM (ESI) m/z: 549 (M+H)⁺.

Etapa 3: 1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona

- 15 A una solución de N-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinazolin-4-amina (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (55 mg, 0,55 mmol) a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de cloruro de acrililo (13 mg, 0,15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se desactivó con agua, se extrajo con DCM (10 ml x3), se lavó con solución de NaHCO₃ ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo por TLC prep. (DCM:MeOH= 10:1) para dar el producto deseado (20,0 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,93-7,75 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,02-6,64 (m, 2H), 6,27 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,81 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). EM (ESI) m/z: 603 (M+H)⁺.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

N.º ej.	Estructura	Nombre	EM, m/z
82		1-(5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	603 (M+H) ⁺

83*		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	603 (M+H) ⁺
84*		1-(5-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-7-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona	603 (M+H) ⁺
85		1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)quinazolin-6-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	635 (M+H) ⁺

*Ejemplos de referencia

Ejemplo 82

Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,71 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 37,7 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,94 - 3,57 (m, 5H), 2,94 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

Ejemplo 83

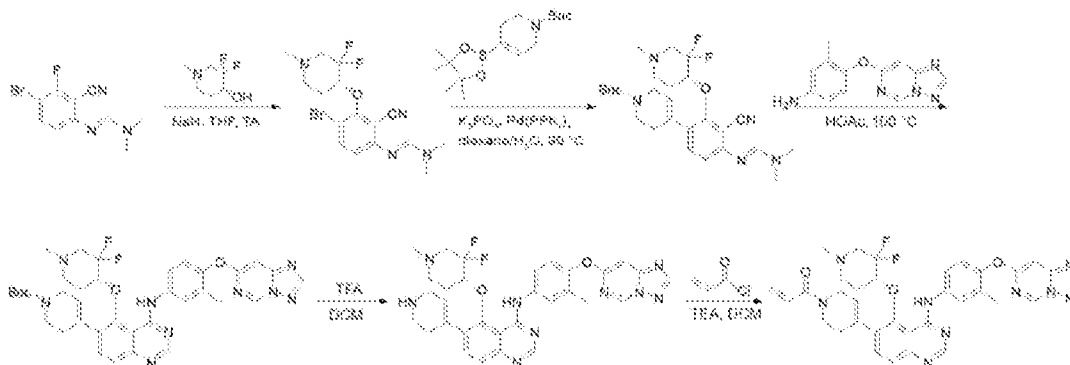
Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,44 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,55 - 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 - 6,70 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,10 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,28 (m, 9H).

Ejemplo 84

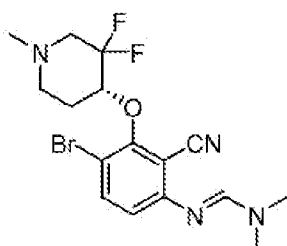
Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,00 - 7,77 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 - 6,77 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,33 - 6,19 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,60 (m, 3H), 4,11 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,84 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,28 (m, 9H).

Ejemplo 81

(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona



Etapas 1: (R,E)-N'-(4-bromo-2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-N,N-dimetilformimidamida

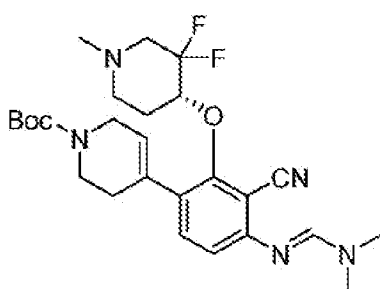


5

A una solución de (R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-ol (337 mg, 2,2 mmol) en THF seco (1 ml) se le añadió NaH (103 mg, 2,55 mmol, dispersión al 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min. A la mezcla anterior, se le añadió (E)-N'-(4-bromo-2-ciano-3-fluorofenil)-N,N-dimetilformimidamida (460 mg, 1,7 mmol) y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (10 ml x2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución de NH₄Cl ac. saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado (524 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺.

15

Etapas 2: (R,E)-4-(3-ciano-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-(((dimetilamino)metilen)amino)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



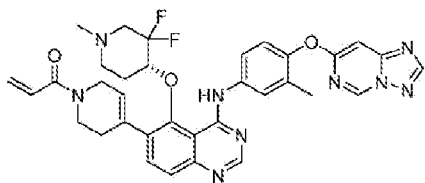
20

A una solución de (R,E)-N'-(4-bromo-2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-N,N-dimetilformimidamida (524 mg, 1,3 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (526 mg, 1,7 mmol), seguido de K₃PO₄ (555 mg, 2,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (151 mg, 0,13 mmol) bajo atmósfera de N₂, después de la adición, se desgasificó la mezcla bajo atmósfera de N₂ tres veces y se agitó bajo atmósfera de N₂ a 90 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado (611 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z: 504 (M+H)⁺.

25

30

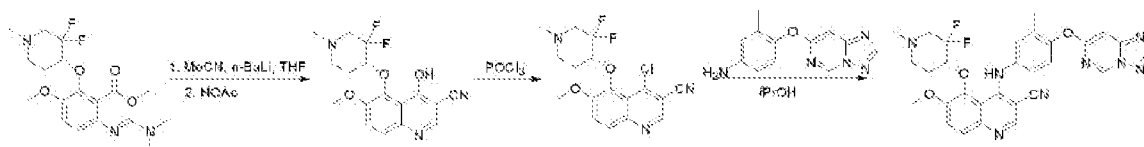
Etapas 3-5: (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona



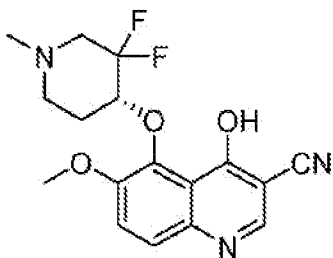
Se preparó el producto del título de manera similar al ejemplo 80 como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,93-6,78 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,66-4,51 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 4,04-3,84 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H). EM (ESI) m/z : 654 (M+H) $^+$.

Ejemplo 86

(R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo

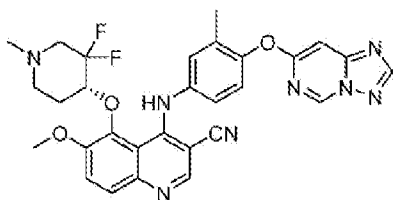


Etapas 1: (R)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-4-hidroxi-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo



A una solución de CH_3CN (177 mg, 4,3 mmol) en THF (3 ml) se le añadió $n\text{-BuLi}$ (2,1 ml, 3,6 mmol) gota a gota a -78°C y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 20 minutos. A la suspensión anterior se le añadió una solución de (R)-(6-amino-2-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-metoxifenil)(11-oxidanil)metanona (600 mg, 1,54 mmol) en THF (6 ml) y se agitó la mezcla resultante a t.a. durante la noche. Se añadió AcOH (0,1 ml) y se agitó la mezcla durante otra 1 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$) para dar el producto deseado (400 mg, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo. EM (ESI) m/z : 350 (M+H) $^+$.

Etapas 2-3: (R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6-metoxiquinolin-3-carbonitrilo



Se preparó el producto bruto de manera similar a los ejemplos 31 y 32, que se purificó por cromatografía en columna ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 30:1$) para dar el producto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22-2,27 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H). EM (ESI) m/z : 573 (M+H) $^+$.

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

N.º ej.	Estructura	Nombre	EM, m/z
87*		(R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-metoxiquinolona-3-carbonitrilo	573 (M+H) ⁺
89		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida	669 (M+H) ⁺
90*		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinolona-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida	713 (M+H) ⁺
93		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida	695 (M+H) ⁺
94*		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-3-ciano-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinolona-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida	739 (M+H) ⁺

5

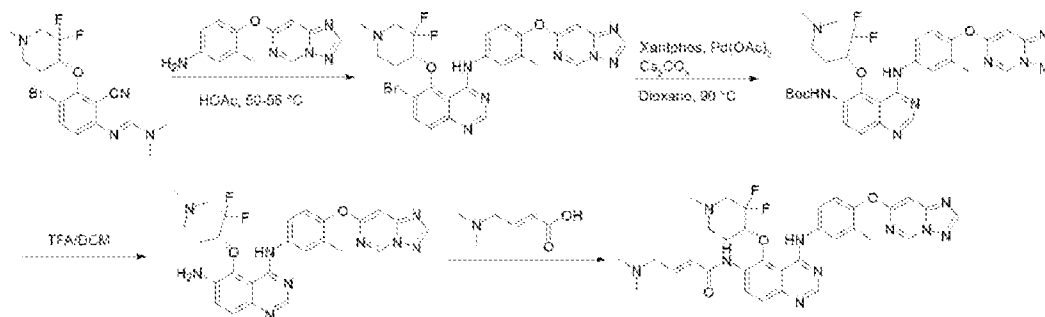
*Ejemplos de referencia

Ejemplo 87

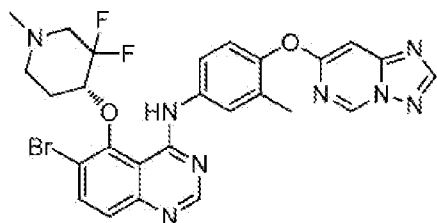
Sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 5,17-5,03 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,14 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 2,87 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 28,0, 11,4$ Hz, 1H), 2,43 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H).

Ejemplo 92

(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

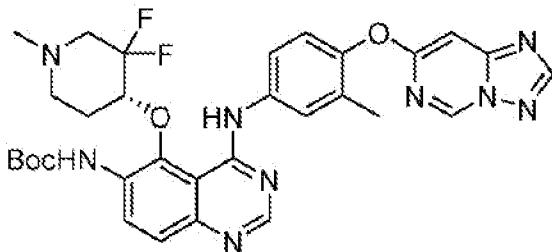


Etapas 1: (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-bromo-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina



A la solución de (R,E)-N'-(4-bromo-2-ciano-3-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-N,N-dimetilformimidamida (5,0 g, 12,5 mmol) en AcOH (50 ml) se le añadió 4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenilamina (4,5 g, 18,7 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50-55 °C y se agitó durante 3 horas. La TLC mostró que la mayor parte del reactivo se había consumido. Se retiró el disolvente bajo presión reducida, y se disolvió el residuo en EA (100 ml). Se lavó la solución con solución de NaHCO_3 (50 ml). A continuación, se retiró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/20$) para dar el producto deseado (3,2 g, 43 % de rendimiento). EM (ESI) m/z : 597 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

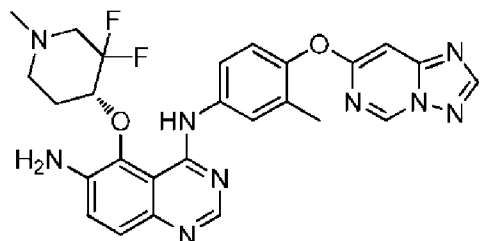
Etapas 2: (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)carbamato de *terc*-butilo



Se desgasificó la mezcla de (R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-bromo-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-amina (3,0 g, 5,0 mmol), NH_2Boc (1,18 g, 10,0 mmol), Cs_2CO_3 (3,28 g, 10 mmol), Xantphos (1,74 g, 3,0 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,68 g, 3,0 mmol) en dioxano (60 ml) bajo atmósfera de N_2 durante 3 veces y se agitó a 80-90 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2 . La TLC mostró que la mayor parte del reactivo se había consumido. Se enfrió la mezcla hasta t.a. Se filtró el sólido y se diluyó el filtrado con EA (100 ml). Se lavó con agua (50 ml $\times$ 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro. A continuación, se retiró el disolvente para dar el

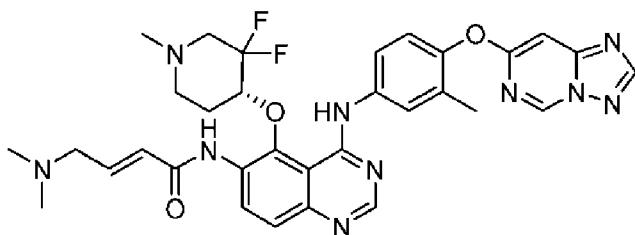
producto deseado bruto (4,3 g) como un sólido. EM (ESI) m/z: 634 (M+H)⁺.

Etap 3: (R)-N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4,6-diamina



A la solución de (R)-4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)carbamato de *tert*-butilo (3,9 g) en DCM (100 ml) en agua helada se le añadió TFA (25 ml). Se mantuvo en agitación a t.a. durante 2-3 h. La TLC mostró que la reacción se completó. Se retiró el disolvente y se diluyó el residuo con NaHCO₃ sat. (50 ml). Se extrajo con EA (100 ml×2) y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (DCM/MeOH=50/1) para dar el producto deseado (1,0 g, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 534 (M+H)⁺.

Etap 4: (R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida



A una solución de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)-2-butenico (100 mg, 0,6 mmol) en THF (3 ml) se le añadió DMF (0,1 ml) y cloruro de oxalilo (76 mg, 0,5 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1,5 h. Se concentró la mezcla para dar cloruro de 4-(dimetilamino)but-2-enoilo (130 mg). A una solución de (R)-N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4,6-diamina (100 mg, 0,19 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron DIPEA (129 mg, 1 mmol) y la suspensión anterior de cloruro de 4-(dimetilamino)but-2-enoilo (130 mg) en THF (3 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora, a continuación se desactivó con NaHCO₃ ac. (10 ml). Se extrajo con EtOAc (10 ml×2), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:DCM = 1:20) para dar el producto deseado (28 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 645 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 19,5, 4,9 Hz, 2H), 6,82 (dt, *J* = 15,4, 6,0 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,89 - 2,64 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 14H), 1,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H).

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente usando diferentes materiales de partida.

N.º ej.	Estructura	Nombre	EM, m/z
91		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida	689 (M+H) ⁺

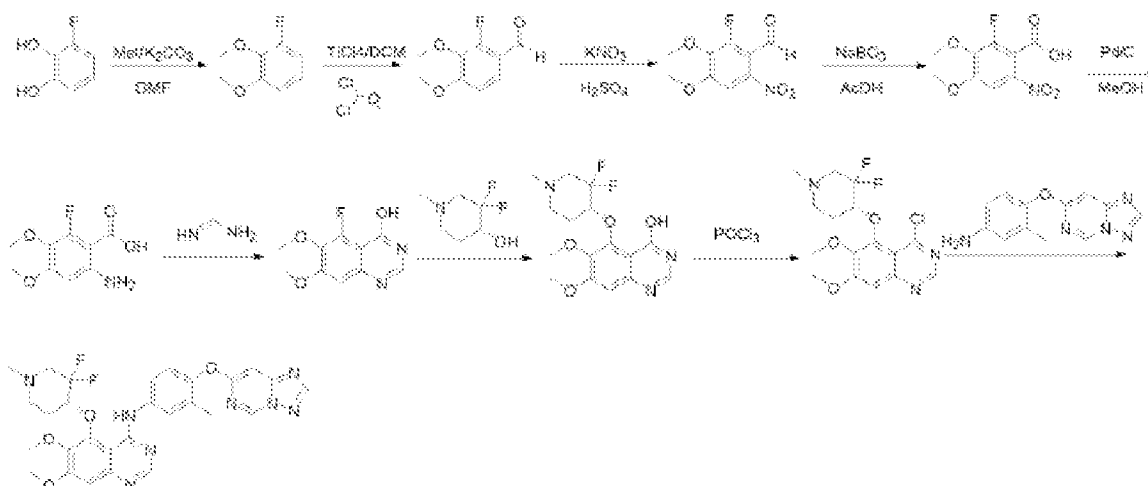
95		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida	671 (M+H) ⁺
96*		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(((R)-3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-7-etoxiquinazolin-6-il)-3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida	715 (M+H) ⁺
97		(E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida	594 (M+H) ⁺
98		(R,E)-N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)amino)-5-(3-(dimetilamino)acetidin-1-il)quinazolin-6-il)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)acrilamida	620 (M+H) ⁺

*Ejemplo de referencia

Ejemplo de referencia 99

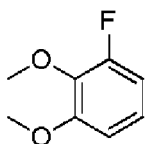
5

(R)-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina



10

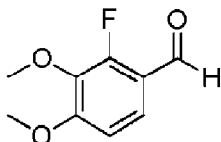
Etapas 1: 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno



15 Después de disolver 3-fluorobenceno-1,2-diol (20,0 g, 156,1 mmol) en DMF (200 ml), se añadieron yoduro de

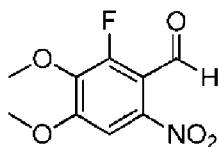
metilo (55,4 g, 390,3 mmol) y carbonato de potasio (54,0 g, 390,3 mmol) mientras se agitaba bajo un lote de hielo. Se agitó la mezcla a t.a. durante 18 horas. A continuación, se añadió agua (600 ml) y se realizó la extracción con éter dietílico (400 ml x2). A continuación, se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (400 ml) y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para dar el producto deseado (23 g, 94 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro.

Etapas 2: 2-fluoro-3,4-dimetoxibenzaldehído



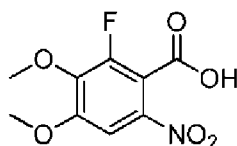
A 0 °C, se añadió gota a gota durante 30 min una solución de tetracloruro de titanio (23,3 ml, 211,2 mmol) en DCM anhidro (40 ml) a una solución de 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno (20,0 g, 128,1 mmol) en DCM anhidro (120 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se le añadió una solución de éter diclorometilmetílico (12,8 ml, 140,8 mmol) en DCM anhidro (20 ml) gota a gota durante 15 min, después de lo que la mezcla de reacción se volvió roja. Se continuó agitando a 0 °C durante 30 min antes de dejar que la solución de reacción se calentara hasta t.a. Después de agitar durante otras 5 h, se vertió la mezcla de reacción sobre 200 g de hielo triturado. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificaron los residuos por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para dar el producto deseado (16,05 g, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. EM (ESI) m/z: 185 (M+H)⁺.

Etapas 3: 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldehído



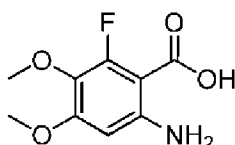
Se añadió gota a gota nitrato de potasio (2,8 g, 27,4 mmol) a 2-fluoro-3,4-dimetoxibenzaldehído (4,2 g, 22,8 mol) en ácido sulfúrico concentrado (30 ml, 562,9 mmol) a 0 °C. Se agitó la solución resultante a t.a. durante 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua helada (75 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón (3,2 g, 61 % de rendimiento). EM (ESI) m/z: 230 (M+H)⁺.

Etapas 4: ácido 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzoico



Se añadió en porciones perborato de sodio (4,3 g, 27,9 mmol) a 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldehído (3,2 g, 14,0 mmol) en ácido acético (45 ml) durante un periodo de 2 min. Se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 2 días. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se disolvió el residuo en DCM (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (200 ml x 2). Se separó la capa acuosa, se congeló y liofilizó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,0 g, 85 % de rendimiento).

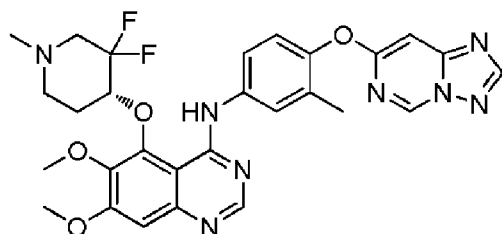
Etapas 5: ácido 6-amino-2-fluoro-3,4-dimetoxibenzoico



Se añadió Pd/C (0,3 g, al 5 % sobre carbono) a ácido 2-fluoro-3,4-dimetoxi-6-nitrobenzoico (3,0 g, 12,2 mmol) en MeOH (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. con H₂ (globo, 1 atm) durante 15 h. Se filtró y se concentró la

mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto deseado (2,2 g, 83 % de rendimiento) como un sólido.

Etapas 6-9: *(R)*-N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)oxi)-6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina



Se preparó el producto bruto de manera similar a los ejemplos 31 y 32, que se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 30/1) para dar el producto deseado (80 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM (ESI) m/z : 579 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,74 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,07 - 4,87 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,22 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 2H).

Ejemplo 100

Ensayos biológicos

Ensayo a) Ensayo celular BT474 (inhibición de HER2)

Se determinó la inhibición de fósforo HER2 por un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) en células BT474. La línea celular BT474 se adquirió de ATCC (número de catálogo HTB-20). El kit ELISA Human Phospho-ErbB2 se adquirió de R&D Systems (número de catálogo DYC1768).

Día 1:

Cuando las células alcanzaron una confluencia de un 70-90 %, las células se tripsinizaron y se resuspendieron. Se sembraron 5000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos. Se incubó la placa a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 24 horas. La placa de ELISA se recubrió con 2 µg/ml de anticuerpo de captura, que se incubó a 4 °C durante la noche.

Día 2:

Se dosificaron 25 nl de compuestos por Echo desde la placa fuente y se incubó la placa de 384 pocillos a 37 °C durante 2 horas. Se añadieron 30 µl de tampón de lisis a cada pocillo y la placa de 384 pocillos se agitó suavemente a 4 °C durante 30 minutos. La placa de ELISA se lavó, se bloqueó y se incubó a temperatura ambiente durante 1-2 horas. Se lavó la placa de ELISA bloqueada y se transfirieron 20 µl de lisado celular de la placa de 384 pocillos a la placa de ELISA, que se incubó durante la noche a 4 °C.

Día 3:

La placa de ELISA se lavó 3 veces. Se añadieron 25 µl/pocillo de anticuerpo de detección (diluido 1 en 2000 en BSA al 1 % en PBS). Después de 2 horas de incubación con el anticuerpo de detección, la placa de ELISA se lavó 3 veces, se añadieron 25 µl/pocillo de sustrato TMB y se incubó durante 10-15 minutos antes de añadir la solución de parada. Se leyó la absorbancia a 450 nm y 570 nm dentro de 30 minutos después de añadir la solución de parada.

Los compuestos sintetizados en los ejemplos 1-68 se someten a prueba en el ensayo celular BT474 como se describe anteriormente. Los resultados de CI₅₀ se proporcionan en la tabla 1 para algunos compuestos ejemplares. Para los otros compuestos de ejemplo para los que no se muestran los resultados, todos tienen un resultado de CI₅₀ de no más de 1000 nM. Algunos tienen un resultado de CI₅₀ de no más de 300 nM, algunos no más de 200 nM, o no más de 100 nM, o incluso no más de 50 nM.

Ensayo b) Ensayo celular NCI H838 (inhibición de wt-EGFR)

Se determinó la inhibición de fósforo wt-EGFR por un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) en células

NCI H838 (ATCC, número de catálogo CRL-5844). El kit ELISA Human Phospho-EGFR DuoSet IC se adquirió de R&D Systems (número de catálogo DYC1095).

Día 1:

Cuando las células alcanzaron una confluencia de un 70-90 %, las células se tripsinizaron y se resuspendieron. Se sembraron 5000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos. Se incubó la placa a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 24 horas.

Día 2:

El medio de cultivo celular se reemplazó con 40 µl de RPMI1640 sin FBS. Después de 2 horas de inanición, se dosificó la placa de 384 pocillos con 40 nl de compuestos por Echo de la placa fuente y se incubó la placa de 384 pocillos a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 2 horas. Después de 2 horas de incubación con los compuestos, se añadió EGF (concentración final de 100 ng/ml) a la placa que se incubó a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 5-10 minutos. Se descartó el medio de la placa y se añadieron 30 µl/pocillo de tampón de lisis a la placa que se incubó a 4 °C durante 10 minutos. Los lisados celulares se pueden almacenar a -80 °C en placas celulares, pero se deben descongelar a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de su uso y continuar con el ensayo. La placa de ELISA se recubrió diluyendo el anticuerpo de captura hasta 4 µg/ml con PBS, y se dispensaron 25 µl/pocillo en una placa de ELISA UltraCruz® de 384 pocillos, que se incubó a 4 °C durante la noche.

Día 3:

Después de lavar las placas tres veces con 100 µl/pocillo de tampón de lavado, las placas se bloquearon añadiendo 75 µl de tampón de bloqueo a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de lavar las placas tres veces con 100 µl/pocillo de tampón de lavado, se transfirieron 20 µl de lisado celular a la placa de ELISA bloqueada que se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de lavar las placas tres veces con 100 µl/pocillo de tampón de lavado, se añadieron 25 µl/pocillo de anticuerpo de detección (diluido 1 en 900 en tampón de ensayo) a la placa que se incubó durante 2 horas, protegida de la luz. Después de lavar tres veces, se añadieron 25 µl/pocillo de sustrato TMB a la placa de ELISA que se incubó durante aproximadamente 10-15 min, protegida de la luz antes de la adición de 25 µl/pocillo de solución de parada. Se leyó la absorbancia a 450 nm y 570 nm dentro de 30 minutos.

Los resultados de compuestos ejemplares de la presente divulgación en los ensayos a) y b) se muestran en la tabla 1. A partir de la tabla 1, se puede descubrir que los compuestos de la presente divulgación no solo tienen una buena inhibición de HER2, sino que también son muy selectivos para HER2 con respecto a wt-EGFR. Para los otros compuestos de ejemplo para los que no se muestran los resultados, todos tienen una CI₅₀ contra HER2 de no más de 1000 nM. Algunos de estos compuestos tienen una CI₅₀ contra HER2 de no más de 500 nM, algunos no más de 400 nM, algunos no más de 300 nM, algunos no más de 200 nM, o no más de 100 nM, o no más de 50 nM, o no más de 40 nM, o no más de 30 nM, o no más de 20 nM, o no más de 10 nM, o incluso no más de 5 nM. Además, algunos de los compuestos de ejemplo para los que no se muestran los resultados muestran CI₅₀ contra wt-EGFR de más de 0,5 µM, más de 1 µM, algunos más de 2 µM, más de 3 µM, más de 4 µM, más de 6 µM, más de 8 µM o incluso más de 10 µM.

Tabla 1: datos de inhibición de HER2 y wt-EGFR para compuestos ejemplares en los ensayos a)-b)

Ejemplo	CI ₅₀ de BT474 (nM)	CI ₅₀ de H838 (µM)
1	9,2	2,8
2	27	N/A
3	31	0,33
4	105	>10
5	82	N/A
11	13	6,7
12	26	0,18
17	35	N/A
18	48	N/A
21	15	N/A
22	21	N/A
29	9,3	N/A
30	20	N/A
31	9,5	12

32	16	4,8
33	8	0,40
34	18	6,3
35	16	1,28
36	11	0,44
37	12	>10
38	37	>10
39	94	>10
40	63	>10
41	35	2,26
42	58	>10
43	24	2,03
44	5	0,234
45	2,5	6,6
46	7,3	0,215
47	4,1	4,54
48	6,7	0,364
51*	176	0,183
52*	182	0,80
54	190	>10
55	912	>10
67	17	N/A
68	6,4	N/A
72	51	N/A
73	145	N/A
74	9,9	N/A
75	13	N/A
76	11	N/A
77	14	N/A
78	11	N/A
79	9,8	N/A
80	390	N/A
81	225	N/A
82	179	N/A
84*	207	N/A
86	208	N/A
92	267	N/A
95	48	N/A
99*	170	N/A

*Ejemplos de referencia

Ejemplo 101

5

Estudios de inhibición de DMPK y hERG

10

Se llevaron a cabo estudios de inhibición de DMPK y hERG con los compuestos de la presente divulgación así como con el compuesto de referencia 1 (2-cloro-N⁴-(5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)-N¹-(piridin-2-ilmetil)benceno-1,4-diamina), compuesto de referencia 2 (neratinib) y compuesto de referencia 3 (ARRY-380, N⁴-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N⁶-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolin-4,6-diamina) usando los siguientes ensayos: c): evaluación de Pgp MDCK-MDR1, d) evaluación de BCRP Caco-2, e) estudio de SOA en ratón para la penetración cerebral (K_p cerebral) y f) evaluación de inhibición de hERG.

Ensayo c): evaluación de Pgp MDCK-MDR1

Se evaluó el transporte de salida mediado por la glucoproteína P (Pgp) por células MDCK-MDR1. Las concentraciones finales de los compuestos de prueba y del compuesto de control fueron de 1 µM. Se incubó la placa de inserción de múltiples pocillos a 37 °C durante 2 horas.

Ensayo d): evaluación de BCRP Caco-2

Se usaron células Caco-2 para estudiar el transporte de salida mediado por BCRP. La tasa de transporte del fármaco por BCRP se determinó en presencia y ausencia de novobiocina, un potente inhibidor de BCRP, que se añadió a los compartimentos tanto apical como basolateral en una concentración final de 30 µM. Las concentraciones finales de los compuestos de prueba y del compuesto de control fueron de 1 µM. Se incubó la placa de inserción de múltiples pocillos a 37 °C durante 2 horas. Se consideró que la proporción de salida (-inhibidor/+inhibidor)>2 era un sustrato de BCRP.

Ensayo e) Estudio de SOA en ratón para la penetración cerebral

Se les administró 10 mg/kg por vía oral a seis ratones balb/c machos que no estaban en ayunas (6-8 semanas, 20-25 g), usando una formulación en suspensión de metilcelulosa (MC) al 1 % en agua desionizada. Se recogieron muestras de cerebro y sangre a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 7 horas después de la dosis. Se obtuvo el plasma centrifugando las muestras de sangre durante 5 min a 4000g y 4 °C. Se homogeneizó el tejido cerebral tras la adición de cuatro veces el volumen de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4). La cuantificación del compuesto en plasma y cerebro se realizó por CL-EM/EM. Se determinó el área bajo la curva (ABC) de 0 a 7 horas en el tejido cerebral y el plasma.

Se determinó la proporción de concentración en cerebro con respecto a plasma total K_p usando la ecuación:

$$K_p \text{ cerebral} = \text{ABC}_{0-7 \text{ h cerebro}} / \text{ABC}_{0-7 \text{ h plasma}}$$

Se determinó la proporción cerebro-plasma no unida usando la ecuación:

$$K_{p,uu} \text{ cerebral} = K_p * f_{u, \text{ cerebro}} / f_{u, \text{ plasma}}$$

La fracción no unida (f_u , plasma) y la fracción no unida (f_u , cerebro) se obtuvieron de diálisis de equilibrio *in vitro* usando homogeneizado de plasma y cerebro, respectivamente.

Ensayo f): inhibición de hERG

La inhibición del canal de hERG se llevó a cabo en la línea celular HEK 293 que expresaba de forma estable el canal de hERG por pinzamiento zonal de membrana.

Los compuestos sintetizados en los ejemplos 1-99 se someten a prueba en los ensayos c)-f) anteriores para estudios de inhibición de DMPK y hERG. Los resultados de los compuestos ejemplares de los ejemplos 17, 31 y 45 y los compuestos de referencia 1-3 en el ensayo a), b), c) y d) se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: resultados de los compuestos ejemplares de los ejemplos 31, 33 y 36 y los compuestos de referencia 1-3 en el ensayo a)-d)

	Comp. de referencia 1	Comp. de referencia 2	Comp. de referencia 3	Ejemplo 31	Ejemplo 33	Ejemplo 36
Pgp ER	0,57	>18,6	23,8	1,3	0,6	0,81
BCRP ER	1,1	1,4	2,1	0,68	1,3	1,8
$K_{p,u}$ de ratón	No determinada	Demasiado baja para calcular	Demasiado baja para calcular	0,26	0,24	0,19
hERG (Cl ₅₀)	<2 µM	>10 µM	>10 µM	18 µM	13,3 µM	>10 µM

A partir de la tabla 3, se demuestra que el compuesto de referencia 1 es un potente inhibidor de hERG con Cl₅₀<2 µM. Por el contrario, los compuestos de los ejemplos 31, 33 y 36 no muestran sensibilidad a hERG. Además, los compuestos de referencia 2 y 3 son sustratos de Pgp potentes y no pueden penetrar en el cerebro *in vivo* con $K_{p,u}$ que son demasiado bajas para calcular. Por el contrario, los compuestos de los ejemplos 31, 33 y 36 no son sustratos de Pgp o BCRP, y se confirma además que pueden penetrar en el cerebro en un estudio de SOA en ratón.

Para los otros compuestos de ejemplo para los que no se muestran los resultados, se espera que todos puedan penetrar en el cerebro, no son sustratos de Pgp o BCRP y no son inhibidores de hERG. Para algunos de los compuestos de ejemplo, los resultados de Pgp ER, BCRP ER, $K_{pu,u}$ de ratón y hERG son comparables o incluso ligeramente mejores que los de los compuestos ejemplares de los ejemplos 31, 33 y 36.

5

La descripción anterior se considera solo ilustrativa de los principios de la presente divulgación. Además, puesto que numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción y procedimiento exactos mostrados como se describe anteriormente. En consecuencia, se puede considerar que todas las modificaciones y equivalentes adecuados se encuentran dentro del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones que siguen.

10

Las palabras "comprender", "que comprende", "incluir", "que incluye" e "incluye", cuando se usan en la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de rasgos característicos, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más de otros rasgos característicos, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

15

(IVb)

G es $C(R_5)$ o N ;

E es O, NH o S;

L se selecciona del grupo que consiste en O, S y N(R₆);

R₁ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, N(R₇)(R₈) y O(R₉), en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y haloalquilo:

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterocíclico se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamilo, alquilo, alquenoilo, alquínilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁):

R₆ es hidrógeno o alquilo; o

cuando L es N(R₆), R₂ y R₆ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en los que dicho anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, carboxi, carbamilo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁);

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alqueno, alquino y alcoilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y ciano;

R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, en los que dichos alquilo, alqueno, alquino, acilo, cicloalquilo, heterociclo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, alquilamino, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclo saturado y parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con alquilo, arilo y heteroarilo; o

R₇ y R₈ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, SO, SO₂ y NR₁₂, en los que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, ácido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;

- 5 R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, acilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, ácido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;
- 10 R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en los que dichos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, ácido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo; o
- 15 R_{10} y R_{11} conjuntamente con el átomo al que se unen forman un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, SO, SO₂ y NR₁₂, en los que dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, ácido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo;
- 20 R_{12} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocicilalquilo.
- 25 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que G es N.
- 30 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1 o 2, en el que E es O.
- 35 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R_1 se selecciona de hidrógeno, N(R₇)(R₈), O(R₉) y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido con acilo.
- 40 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R_1 es O(R₉), y R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, acilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos alquilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, acilo y alcoxilo.
- 45 6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R_1 es O(R₉), y R_9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros, en el que dichos alquilo, acilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo y alcoxilo.
- 50 7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_1 es O(R₉), y R_9 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, piperacililcarbonilo, ciclopropilo y tetrahidrofuranilo, de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más de fluoro o metilo.
- 55 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que L es O y R_2 se selecciona de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y N(R₁₀)(R₁₁).
- 60 9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en reivindicación 8, en el que R_2 se selecciona de cicloalquilo C₄₋₆ saturado o heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros, en el que dicho cicloalquilo C₄₋₆ saturado y heterociclilo saturado de 5 a 6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo y N(R₁₀)(R₁₁).
- 65

10. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que L es O y R₂ se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo y piperidinilo, de los que cada uno se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado y N(R₁₀)(R₁₁).

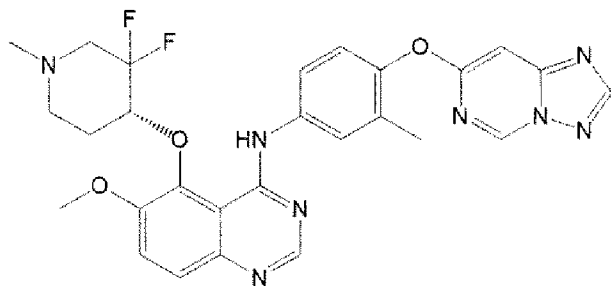
11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R₂ se sustituye opcionalmente con uno o más de los grupos seleccionados cada uno independientemente de metilo, fluoro, ciclopropilo y dimetilamino, preferentemente en el que R₂ se sustituye con uno o más grupos metilo y uno o más grupos fluoro.

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R₃ es hidrógeno, halógeno o alquilo.

13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera las reivindicaciones 1-12, en el que R₃ es cloro, metilo o hidrógeno.

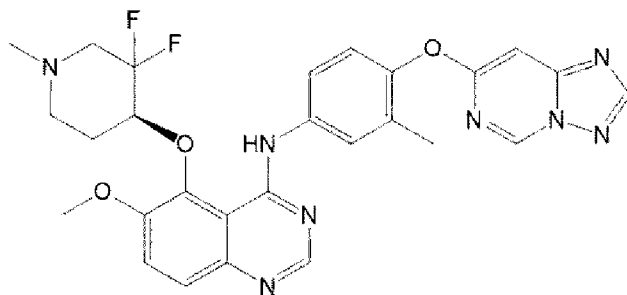
14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R₄ es hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



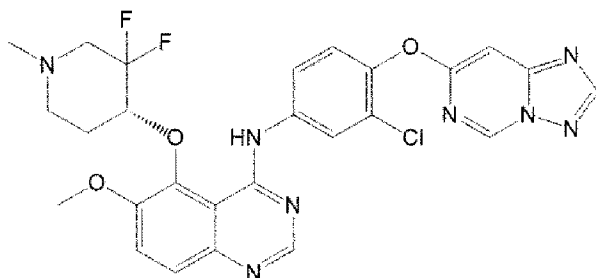
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

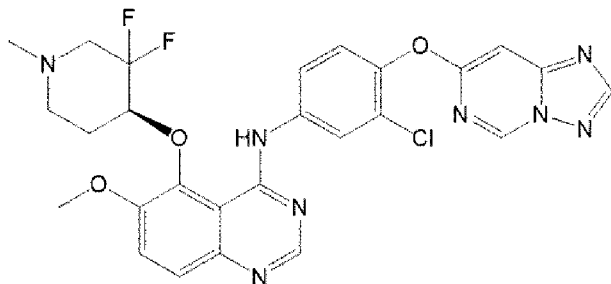
17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

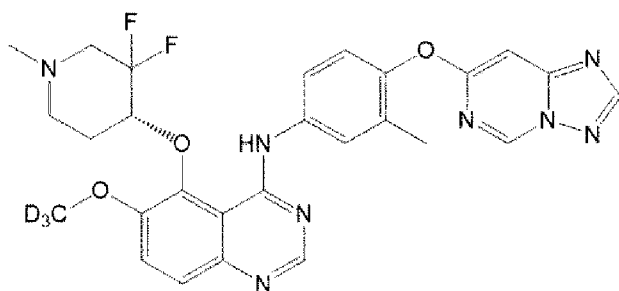
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

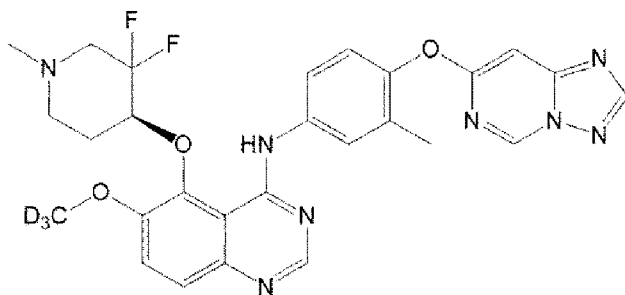
10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

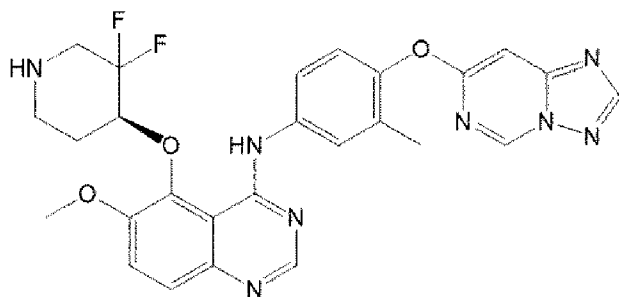
15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

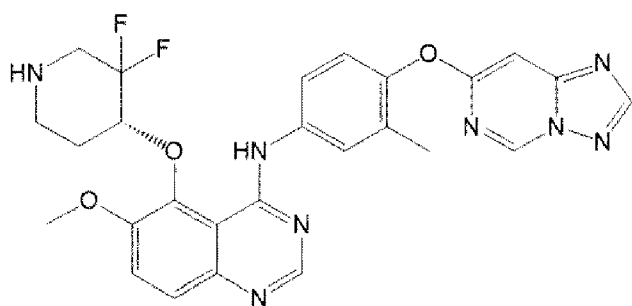
21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

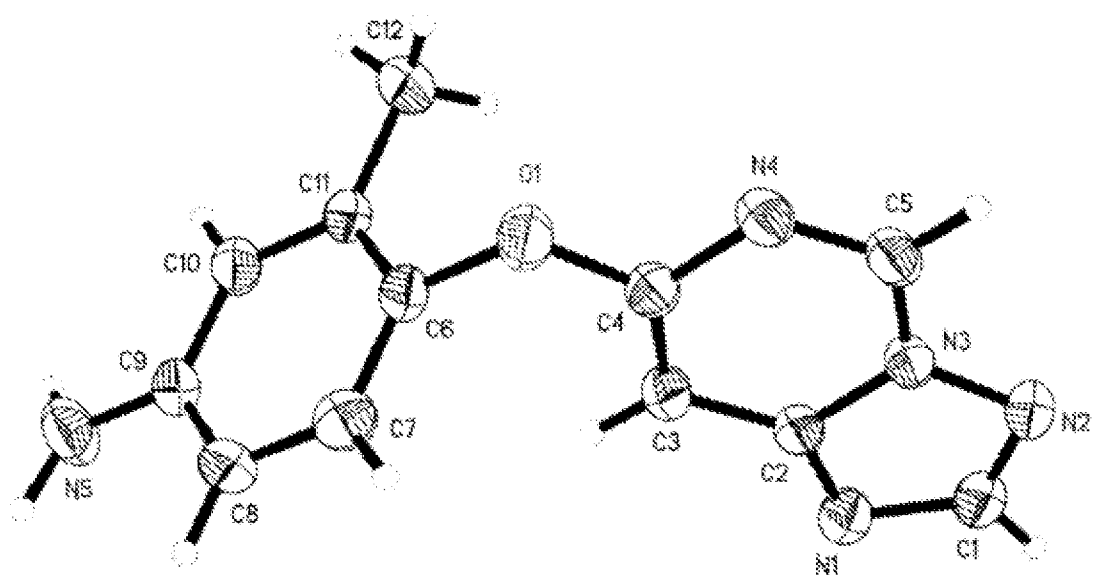


Figura 1