

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 004 042**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2019 PCT/US2019/060578**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2020 WO20097537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2019 E 19842848 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2024 EP 3735299**

54 Título: **Compuestos de anillos condensados**

30 Prioridad:

09.11.2018 WO PCT/CN2018/114788

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2025

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

MALHOTRA, SUSHANT;
DO, STEVEN;
TERRETT, JACK y
XIN, JIANFENG

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 004 042 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

Compuestos de anillos condensados

5 **Campo de la divulgación**

La presente invención se refiere a compuestos de anillos condensados, como se detalla adicionalmente en el presente documento, que se usan para la inhibición de proteínas Ras, tales como K-Ras, H-Ras y N-Ras, así como a composiciones que comprenden estos compuestos y procedimientos de tratamiento por su administración.

10

Antecedentes de la divulgación

Ras es una pequeña proteína de unión a GTP que funciona como un conmutador dependiente de nucleótidos para las vías de señalización centrales del crecimiento. En respuesta a señales extracelulares, Ras se convierte de un estado unido a GDP (Ras^{GDP}) a uno unido a GTP (Ras^{GTP}), como se cataliza por factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF), de forma notable, la proteína SOS1. La Ras^{GTP} activa media sus diversas funciones estimulantes del crecimiento a través de sus interacciones directas con efectores que incluyen Raf, PI3K y el estimulador de la disociación de nucleótidos de guanina Ral. La actividad GTPasa intrínseca de Ras, a continuación, hidroliza GTP a GDP para terminar la señalización por Ras. La actividad GTPasa de Ras se puede acelerar además por sus interacciones con proteínas activadoras de GTPasa (GAP), incluyendo el supresor de tumores neurofibromina 1.

La Ras mutante tiene una actividad GTPasa reducida, lo que prolonga su conformación activada, promoviendo, de este modo, la señalización dependiente de Ras y la supervivencia o crecimiento de las células cancerosas. La mutación en Ras que afecta a su capacidad de interactuar con GAP o de convertir GTP de nuevo en GDP dará como resultado una activación prolongada de la proteína y, en consecuencia, una señal prolongada a la célula indicándole que continúe creciendo y dividiéndose. Debido a que estas señales dan como resultado el crecimiento y la división celulares, la señalización por RAS hiperactiva finalmente puede dar lugar a cáncer. Las mutaciones en una cualquiera de las tres isoformas principales de los genes RAS (H-Ras, N-Ras o K-Ras) son acontecimientos comunes en la oncogénesis humana. Entre las tres isoformas de Ras (K, N y H), K-Ras es la que muta con mayor frecuencia.

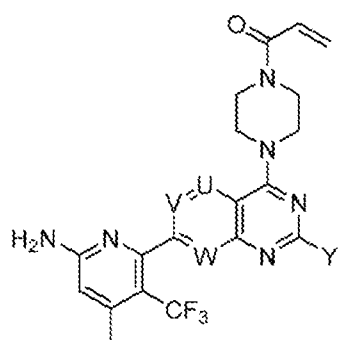
Las mutaciones en K-Ras más comunes se encuentran en el residuo G12 y G13 en el bucle P y en el residuo Q61. G12C es una mutación frecuente del gen K-Ras (de glicina-12 a cisteína). G12D y G13D son otras mutaciones frecuentes. Las mutaciones de Ras en el cáncer se asocian con un mal pronóstico. La inactivación de Ras oncogénica en ratones da como resultado una reducción tumoral. Por tanto, Ras se considera ampliamente una diana oncológica de excepcional importancia.

El documento WO 2015/054572 describe compuestos que son inhibidores de la proteína KRAS mutante en G12C.

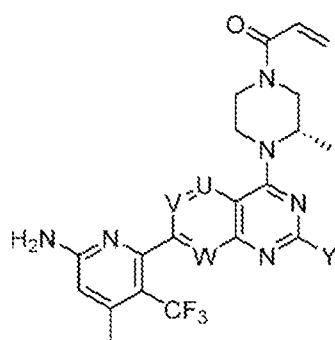
40

Sumario de la divulgación

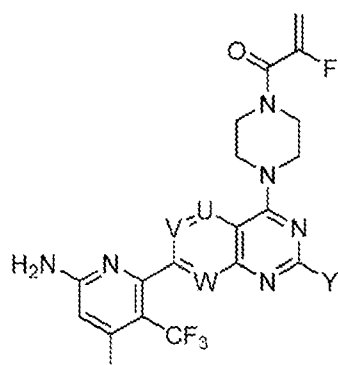
En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg):



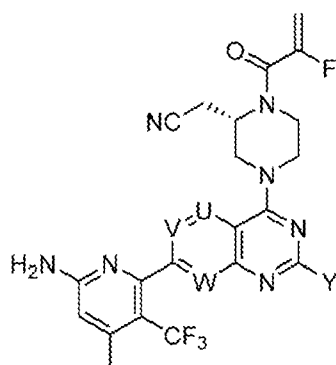
(IVa);



(IVb);



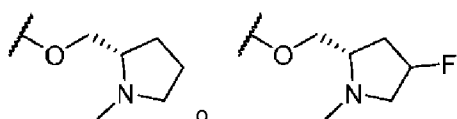
(IVd); y



(IVg)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en las que,



Y es

U es C(R_{6a});

10

V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c});

15

R_{6a} es H;

R_{6b} es hidrógeno, halo o haloalquilo C₁₋₃; y

R_{6c} es hidrógeno o halo.

20

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto incluye un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, para su uso en tratamiento.

25

Otro aspecto incluye un procedimiento *in vitro* para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras G12C, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Otro aspecto incluye un procedimiento *in vitro* para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la población celular con un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto incluye un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un cáncer mediado por una mutación G12C en K-Ras en un individuo que lo necesita, comprendiendo opcionalmente el procedimiento: determinar si el individuo tiene la mutación; y, si se determina que el individuo tiene la mutación, a continuación, administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la invención.

Otro aspecto incluye un procedimiento *in vitro* para preparar una proteína mutante K-Ras G12C marcada, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una proteína mutante K-Ras G12C con un compuesto marcado de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar como resultado la proteína mutante K-Ras G12C marcada.

Descripción detallada de la divulgación

Definiciones

El término "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br o I. Adicionalmente, se pretende que términos tales como "haloalquilo" incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada. En un ejemplo, el radical alquilo tiene de uno a dieciocho átomos de carbono (C₁₋₁₈). En otros ejemplos, el radical alquilo es C₁₋₁₂, C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄ o C₁₋₃. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo y 1-octilo.

El término "amino" se refiere a -NH₂.

El término "alquilamino" se refiere a -NH-alquilo.

El término "dialquilamino" se refiere a -N(alquilo)₂.

El término "oxo" se refiere a =O.

El término "carboxi" se refiere a -C(=O)OH.

El término "carbamoilo" se refiere a -C(=O)NH₂.

El término "alcanoílo" se refiere a -C(=O)-alquilo.

El término "hidroxialcanoílo" se refiere a -C(=O)-hidroxialquilo.

El término "alcanoilamino" se refiere a -NH-C(=O)-alquilo.

El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un alquilo sustituido con un sustituyente alcoxi.

El término "dialquilamino-ciclopropilo" se refiere a un ciclopropilo sustituido con un sustituyente dialquilamino.

El término "alquilsulfanilo" se refiere a -S(=O)-alquilo.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a -S(=O)₂-alquilo.

El término "alquilsulfonilamino" se refiere a -NH-S(=O)₂-alquilo.

El término "alquiltio" se refiere a -S-alquilo.

El término "haloalquiltio" se refiere a -S-haloalquilo.

El término "aminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente amino.

El término "carbamoilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente carbamoilo.

5 El término "carboxialquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente carboxi.

Los términos "ciano" o "nitrilo" se refieren a $\text{-C}\equiv\text{N}$ o -CN .

El término "cianoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente ciano.

10 El término "haloalcoxi" se refiere a -O-haloalquilo .

El término "heterocicilamino" se refiere a -NH-heterocicilo .

15 El término "hidroxi" se refiere a -OH .

El término "hidroxialquilo" se refiere a alquilo sustituido con un sustituyente hidroxi.

20 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". En un ejemplo, el radical alquenilo tiene de dos a dieciocho átomos de carbono (C_{2-18}). En otros ejemplos, el radical alquenilo es C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} o C_{2-3} . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo o vinilo (-CH=CH_2), prop-1-enilo (-CH=CHCH_3), prop-2-enilo ($\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dieno, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo y hexa-1,3-dienilo.

25 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono. En un ejemplo, el radical alquinilo tiene de dos a dieciocho átomos de carbono (C_{2-18}). En otros ejemplos, el radical alquinilo es C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} o C_{2-3} . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($\text{-C}\equiv\text{CH}$), prop-1-inilo ($\text{-C}\equiv\text{CCH}_3$), prop-2-inilo (propargilo, $\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), but-1-inilo, but-2-inilo y but-3-inilo.

30 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o lineal que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados de la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. En un ejemplo, el grupo alquilenilo divalente tiene de uno a dieciocho átomos de carbono (C_{1-18}). En otros ejemplos, el grupo alquilenilo divalente es C_{1-12} , C_{1-10} , C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} o C_{1-3} . Los grupos alquilenilo de ejemplo incluyen metileno ($\text{-CH}_2\text{-}$), 1,1-etilo ($\text{-CH(CH}_3\text{)-}$), (1,2-etilo ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$), 1,1-propilo ($\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$), 2,2-propilo ($\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$), 1,2-propilo ($\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$), 1,3-propilo ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$), 1,1-dimetilet-1,2-ilo ($\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{CH}_2\text{-}$) y 1,4-butilo ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$).

35 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático carbocíclico, ya sea condensado o no con uno o más grupos, que tiene el número de átomos de carbono designado, o si no está designado ningún número, hasta 14 átomos de carbono. Un ejemplo incluye grupos arilo que tienen 6-14 átomos de carbono. Otro ejemplo incluye grupos arilo que tienen 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1H-indenilo y 2,3-dihidro-1H-indenilo (véase, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13.^a ed., tabla 7-2 [1985]). Un arilo particular es fenilo.

40 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo saturado. El cicloalquilo engloba sistemas de anillo saturados mono-, bi-, tricíclicos, espiro y con puente. En un ejemplo, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 12 átomos de carbono (C_{3-12}). En otros ejemplos, el cicloalquilo es C_{3-7} , C_{3-8} , C_{3-10} o C_{5-10} . En otros ejemplos, el grupo cicloalquilo, como un monociclo, es C_{3-8} , C_{3-6} o C_{5-6} . En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un biciclo, es $\text{C}_7\text{-C}_{12}$. En otro ejemplo, el grupo cicloalquilo, como un sistema espiro, es C_{5-12} . Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Las disposiciones ejemplares de cicloalquilos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de anillo incluyen, pero no se limitan a, los sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los cicloalquilos bicíclicos con puente ejemplares incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los ejemplos de espirocicloalquilo incluyen espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano y espiro[4.5]decano.

50 El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo no aromático con al menos un doble enlace carbono-carbono. El cicloalquenilo engloba sistemas de anillo saturados mono-, bi-, tricíclicos, espiro o con puente. Los ejemplos de cicloalquenilo monocíclico incluyen 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y ciclohexadienilo. Las disposiciones ejemplares de cicloalquenos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de anillo incluyen, pero no se limitan a, los sistemas de anillo [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los cicloalquenos bicíclicos con puente ejemplares incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]hepteno, biciclo[2.2.2]octeno y biciclo[3.2.2]noneno. Los ejemplos de cicloalquilo espiro incluyen

espiro[2.2]penteno, espiro[2.3]hexeno, espiro[2.4]hepteno, espiro[2.5]octeno y espiro[4.5]decano.

Los términos "grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo" o "heterociclo" se usan de manera intercambiable y se refieren a cualquier sistema de anillo mono-, bi-, tricíclico, espiro o con puente, saturado, parcialmente saturado o insaturado, no aromático, que tenga de 3 a 20 átomos de anillo, donde los átomos de anillo son carbono, y al menos un átomo en el anillo o sistema de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. Si cualquier átomo de anillo de un sistema cíclico es un heteroátomo, ese sistema es un heterociclilo, independientemente del punto de fijación del sistema cíclico al resto de la molécula. En un ejemplo, el heterociclilo incluye 3-11 átomos de anillo ("miembros") e incluye monociclos, biciclos, triciclos, sistemas de anillo espiro y con puente, en los que los átomos de anillo son carbono, donde al menos un átomo en el anillo o sistema de anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otros ejemplos, el heterociclilo incluye 4-10 o 5-10 átomos de anillo. En un ejemplo, el heterociclilo incluye de 1 a 4 heteroátomos. En un ejemplo, el heterociclilo incluye de 1 a 3 heteroátomos. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 3 a 7 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 4 a 6 miembros que tienen 1-2, 1-3 o 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 3 miembros. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 4 miembros. En otro ejemplo, el heterociclilo incluye monociclos de 5-6 miembros. En algunos modos de realización, un heterocicloalquilo incluye al menos un nitrógeno. En un ejemplo, el grupo heterociclilo incluye de 0 a 3 dobles enlaces. Cualquier heteroátomo de nitrógeno o azufre se puede oxidar opcionalmente (por ejemplo, NO, SO, SO₂), y cualquier heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente (por ejemplo, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Los heterociclos de ejemplo son oxiranilo, aciridinilo, tiiranilo, acetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, dihidro-1H-pirrolilo, dihidrofurano, tetrahydrofurano, dihidrotienilo, tetrahydrotienilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, hexahidropiranilo, hexahidropirimidinilo, oxacinanilo, tiacinanilo, tiofanilo, homopiperacinilo, homopiperidinilo, acepanilo, oxepanilo, tiepanilo, oxacepinilo, oxacepanilo, diacepanilo, 1,4-diacepanilo, diacepinilo, tiacepinilo, tiacepanilo, tetrahydrotiopiranilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,1-dioxoisotiazolidinonilo, 1,1-dioxoisotiazolilo, oxazolidinonilo, imidazolidinonilo, 4,5,6,7-tetrahydro[2H]indazolilo, tetrahydrobenzoimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]imidazolilo, tiacinilo, oxacinilo, tiadiacinilo, oxadiacinilo, ditiacinilo, dioxacinilo, oxatiacinilo, tiatriacinilo, oxatriacinilo, ditiadiacinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahydropirimidilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, tiapiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirimidinonilo, pirimidindionilo, pirimidin-2,4-dionilo, piperacinonilo, piperacindionilo, pirazolidinilimidazolinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptanilo, 6-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.1]heptanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 8-azabicyclo[2.2.2]octanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano, azaespiro[3.5]nonanilo, azaespiro[2.5]octanilo, azaespiro[4.5]decanilo, 1-azaespiro[4.5]decan-2-onilo, azaespiro[5.5]undecanilo, tetrahydroindolilo, octahydroindolilo, tetrahydroisoindolilo, tetrahydroindazolilo, 1,1-dioxohexahidrotiopiranilo.

El término "metilheterociclilo" se refiere a un heterociclilo sustituido con un grupo metilo.

El término "heteroarilo" se refiere a cualquier sistema de anillo aromático mono-, bi- o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y, en un modo de realización de ejemplo, al menos un heteroátomo es nitrógeno. Véase, por ejemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13.^a ed., tabla 7-2 [1985]. Se incluye en la definición cualquier grupo bicíclico donde cualquiera de los anillos de heteroarilo anteriores está condensado con un anillo de arilo, en el que el anillo de arilo o el anillo de heteroarilo está unido al resto de la molécula. En un modo de realización, el heteroarilo incluye grupos aromáticos monocíclicos de 5-6 miembros donde uno o más átomos de anillo son nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, piracinilo, piridacinilo, triacinilo, tetracinilo, tetrazolo[1,5-b]piridacinilo, imidazol[1,2-a]pirimidinilo y purinilo, así como derivados benzocondensados, por ejemplo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo e indolilo.

En modos de realización particulares, un grupo heterociclilo o un grupo heteroarilo está fijado a un átomo de carbono del grupo heterociclilo o del grupo heteroarilo. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo enlazados a carbono incluyen disposiciones de enlace en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo de piridacina, la posición 2, 4, 5 o 6 de un anillo de pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de un anillo de piracina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un anillo de furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un anillo de oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un anillo de isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de un anillo de aciridina, la posición 2, 3 o 4 de un anillo de acetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de un anillo de isoquinolina.

En determinados modos de realización, el grupo heterociclilo o el grupo heteroarilo está fijado a N. A modo de ejemplo, los grupos heterociclilo o heteroarilo enlazados a nitrógeno incluyen disposiciones de enlace en la posición

1 de una aciridina, acetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

5 "Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que comparte uno o más átomos (por ejemplo, átomos de carbono o nitrógeno) con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención.

10 El término "acilo" se refiere a un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula $-C(=O)-R$, en la que R es un sustituyente tal como hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo son como se define en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanilo (por ejemplo, acetilo), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroarilo (por ejemplo, piridinilo).

15 El término "haloalquilo" se refiere a una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos se han reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de haloalquilos son trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

20 Los términos "compuesto(s) de la invención" y "compuesto(s) de la presente invención", a menos que se indique de otro modo, incluyen compuestos de fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg), y los compuestos enumerados en las tablas en el presente documento, incluyendo estereoisómeros (incluyendo atropisómeros), isómeros geométricos, tautómeros, isótopos y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

25 El término "opcionalmente sustituido", a menos que se especifique de otro modo, significa que un grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4 o 5 o más, o cualquier intervalo derivable de los mismos) de los sustituyentes enumerados para ese grupo en el que dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En un modo de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otro modo de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otro modo de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes. En otro modo de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 4 sustituyentes. En otro modo de realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 5 sustituyentes.

30 Como se usa en el presente documento, una línea ondulada "" que se interseca con un enlace en una estructura química indica el punto de fijación del átomo al que se conecta el enlace ondulado en la estructura química al resto de una molécula, o al resto de un fragmento de una molécula.

35 En determinados modos de realización, los grupos divalentes se describen de forma genérica sin configuraciones de enlace específicas. Se entiende que se pretende que la descripción genérica incluya ambas configuraciones de enlace, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, en el grupo $R^1-R^2-R^3$, si el grupo R^2 se describe como $-CH_2C(O)-$, entonces se entiende que este grupo se puede enlazar tanto como $R^1-CH_2C(O)-R^3$, y como $R^1-C(O)CH_2-R^3$, a menos que se especifique de otro modo.

40 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica o de otro tipo indeseable cuando se administran a un animal, tal como, por ejemplo, un ser humano, según sea apropiado.

45 Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición tanto de ácido como de base. "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres y que no son indeseables biológicamente o de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico y ácido fosfórico, y los ácidos orgánicos se pueden seleccionar de las clases alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.

55 El término "sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" incluye aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales de adición de base particulares son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina. Las bases orgánicas no tóxicas particulares incluyen isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

En algunos modos de realización, una sal se selecciona de un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, 5 sacarinato, adipato, formiato, glicolato, palmitato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, furoato (por ejemplo, 2-furoato o 3-furoato), napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isotionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 2,5-diclorobencenosulfonato, D-mandelato, L-mandelato, cinamato, benzoato, adipato, esilato, malonato, mesilato (2-mesitilenosulfonato), napsilato 10 (2-naftalenosulfonato), camsilato (canfor-10-sulfonato, por ejemplo, sal del ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico), glutamato, glutarato, hipurato, (2-(benzoilamino)acetato), orotato, xilato (p-xileno-2-sulfonato) y (2,2'-dihidroxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-dicarboxilato) del ácido pamoico.

Una formulación "estéril" es aséptica o está libre de cualquier microorganismo vivo y de sus esporas.

El término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen diastereómeros, enantiómeros y confórmers.

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su compañero imagen especular.

El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y con moléculas que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales o actividades biológicas. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía, tal como HPLC.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen, en general, a S. P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Para describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l 40 que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiómera. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que se puede producir cuando no haya existido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantiómeras carentes de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a los 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 las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los "atropisómeros" son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace simple, donde las diferencias de energía debidas a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de confórmers individuales.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, se pretende que todas las formas físicas estén dentro del alcance de la presente invención. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Un "metabolito" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo de un compuesto

especificado o sal del mismo. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación y escisión enzimática del compuesto administrado.

Se identifican típicamente productos metabólicos preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono, o a un ser humano, esperando el tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente, de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente, puesto que están marcados (otros se aíslan por el uso de anticuerpos que se pueden unir a epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, por análisis por EM, CL/EM o RMN. En general, se realiza el análisis de los metabolitos del mismo modo que los estudios del metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos metabólicos, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

La invención descrita en el presente documento también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Se contemplan todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida), y de ahí que pueda ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los ejemplos en el presente documento a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

El término "grupo protector de amino" como se usa en el presente documento se refiere a un derivado de los grupos comúnmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo e iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomos que se pueden retirar para regenerar el grupo amina deseado. Los grupos protectores de amino particulares son Pmb (p-metoxibencilo), Boc (*tert*-butiloxycarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo) y Cbz (carbobenciloxi). Se encuentran otros ejemplos de estos grupos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3.^a ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. El término "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriores.

El término "grupo protector de carboxi" como se usa en el presente documento se refiere a aquellos grupos que son estables en las condiciones de reacción/reacciones posterior(es) en otras posiciones de la molécula, que se pueden retirar en el punto apropiado sin alterar el resto de la molécula, para dar el grupo carboxi desprotegido. Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos éster y grupos heterocíclico. Los derivados de éster del grupo ácido carboxílico se pueden emplear para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de dichos grupos éster incluyen arilalquilo sustituido, incluyendo bencilos sustituidos, tales como 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxibenzhidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrilo, ésteres alquílicos o alquílicos sustituidos, tales como metilo, etilo, t-butil-alilo o t-amilo, trifenilmetilo (trilito), 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4'-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, tioésteres, tales como tioéster de t-butilo, ésteres de sililo, tales como trimetilsililo, ésteres de t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluenosulfonietilo, 4-nitrobencilsulfonietilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo y restos similares. Otro ejemplo de grupos protectores de carboxi son grupos heterocíclico, tal como 1,3-oxazolinilo. Se encuentran otros ejemplos de estos grupos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3.^a ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999. El término "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos protectores de carboxi anteriores.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. La síntesis de los compuestos puede emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida o como

intermedios. Las mezclas de compuestos diastereómeros particulares se pueden separar o enriquecer en uno o más diastereómeros particulares por procedimientos cromatográficos o de cristalización. De forma similar, las mezclas enantiómeras se pueden separar o enriquecer enantioméricamente usando las mismas técnicas u otras conocidas en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono o nitrógeno asimétricos puede estar en la configuración R o S y ambas configuraciones están dentro del alcance de la invención.

En las estructuras mostradas en el presente documento, si la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como los compuestos de la invención. Si la estereoquímica se especifica por una cuña continua o línea punteada que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así. A menos que se especifique de otro modo, si se usan cuñas continuas o líneas punteadas, se pretende una estereoquímica relativa.

Otro aspecto incluye profármacos de los compuestos de la invención, incluyendo grupos protectores de amino y protectores de carboxi conocidos que se liberan, por ejemplo, hidrolizan, para proporcionar el compuesto de la presente invención en condiciones fisiológicas.

El término "profármaco" se refiere a una forma precursora o derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos eficaz para el paciente en comparación con el fármaco original y enzimática o hidrolíticamente se puede activar o convertir en la forma original más activa. Véanse, por ejemplo, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) y Stella *et al.*, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery", Directed Drug Delivery, Borchardt *et al.*, (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985). Los profármacos incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glucosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituida o profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituida y profármacos de 5-fluorocitosina y 5-fluorouridina.

Una clase particular de profármacos son compuestos en los que un átomo de nitrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino está sustituido con un grupo hidroxilo, $-\text{CO}-\text{R}$, $-\text{CO}-\text{OR}$ o $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$, donde R es un grupo monovalente o divalente, por ejemplo, alquilo, alquileo o arilo, o un grupo que tiene la fórmula $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CP1P2}-\text{haloalquilo}$, donde P1 y P2 son iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, alquilo o arilo. En un modo de realización particular, el átomo de nitrógeno es uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidino de los compuestos de la invención. Los profármacos se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la presente invención con un grupo activado, tal como grupos acilo, para enlazar, por ejemplo, un átomo de nitrógeno en el compuesto al carbonilo ejemplar del grupo acilo activado. Los ejemplos de compuestos de carbonilo activado son aquellos que contienen un grupo saliente enlazado al grupo carbonilo, e incluyen, por ejemplo, haluros de acilo, acilaminas, sales de acilpiridinio, acilalcóxidos, acilfenóxidos, tales como p-nitrofenoxiacilo, dinitrofenoxiacilo, fluorofenoxiacilo y difluorofenoxiacilo. Las reacciones se llevan a cabo, en general, en disolventes inertes a temperaturas tales como de aproximadamente -78 a aproximadamente 50°C . Las reacciones también se pueden llevar a cabo en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, o una base orgánica, tal como una amina, incluyendo piridina, trimetilamina, trietilamina o trietanolamina.

También se engloban tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de la invención se puede derivatizar como una amida o éster alquílico. Como otro ejemplo, los compuestos de la invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero sin limitarse a, un éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o grupo fosforiloximetiloxycarbonilo, como se explica en Fleisher, D. *et al.*, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se engloba la derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etílicos, en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem., (1996), 39:10. Los ejemplos más específicos incluyen el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloximetilo (C_{1-6}), 1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_{1-6}))etilo, alcoxycarboniloximetilo (C_{1-6}), N-alcoxycarbonilaminometilo (C_{1-6}), succinoilo, alcanilo (C_{1-6}), alfa-aminoalcanilo (C_{1-4}), arilacilo y alfa-aminoacilo, o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, donde cada grupo alfa-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos naturales, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{alquilo} (\text{C}_{1-6}))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

El término "grupo saliente" se refiere a una porción de un primer reactivo en una reacción química que se desplaza del primer reactivo en la reacción química. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, átomos de halógeno, grupos alcoxi y sulfonilo. Los ejemplos de grupos sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilsulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo (grupo mesilato) y trifluorometilsulfonilo (grupo triflato)) y grupos arilsulfonilo (por ejemplo, p-toluenosulfonilo (grupo tosilato) y p-nitrosulfonilo (grupo nosilato)).

Un "sujeto", "individuo" o "paciente" es un vertebrado. En determinados modos de realización, el vertebrado es un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja (tales como vacas), animales deportivos, mascotas (tales como cobayas, gatos, perros, conejos y caballos), primates, ratones y ratas. En determinados modos de realización, un mamífero es un ser humano. En modos de realización que comprenden la administración de un compuesto a un paciente, el paciente típicamente lo necesita.

Los términos "inhibir" y "reducir", o cualquier variación de estos términos, incluyen cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado. Por ejemplo, puede haber una disminución de aproximadamente, como máximo de aproximadamente, o al menos de aproximadamente un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, o cualquier intervalo derivable de los mismos, de reducción de la actividad en comparación con lo normal.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, tal como un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, o (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular y, opcionalmente, (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el medicamento pueda prevenir el crecimiento de o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (TTP) o determinando la tasa de respuesta (RR).

"Tratamiento" (y variaciones tales como "tratar" o "tratando") se refiere a una intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo o célula que se trata, y se puede realizar para profilaxis o bien durante la evolución de una patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la aparición o recidiva de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, la estabilización (es decir, el no empeoramiento) del grado de actividad, la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejora o atenuación del grado de actividad, la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento y la remisión o el pronóstico mejorado. En algunos modos de realización, se usan los compuestos de la invención para retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno o para ralentizar la progresión de una enfermedad o trastorno. Quienes necesitan tratamiento incluyen quienes ya tienen la afección o trastorno, así como quienes son propensos a tener la afección o trastorno (por ejemplo, a través de una mutación genética) o en quienes se desea prevenir la afección o trastorno.

Un "efecto terapéutico", como se usa ese término en el presente documento, engloba un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describe anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el inicio de los síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

El término "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usa en el presente documento, engloban la administración de dos o más agentes a un animal, incluyendo seres humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el sujeto al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se usan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína, tal como K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C. En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto del papel biológico de la proteína diana. Aunque los antagonistas preferentes en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) la diana, los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína diana al interactuar con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que la proteína diana es miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición. Una actividad biológica preferente inhibida por un antagonista está asociada con el desarrollo, crecimiento o propagación de un tumor.

El término "agonista" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína diana, ya sea inhibiendo la actividad o expresión de la proteína diana. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto del papel biológico del polipéptido diana. Aunque los agonistas preferentes en el presente documento interactúan específicamente con (por ejemplo,

se unen a) la diana, los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido diana al interactuar con otros miembros de la vía de transducción de señales de la que el polipéptido diana es miembro también se incluyen específicamente dentro de esta definición.

Los términos "cáncer" y "canceroso", "neoplasia" y "tumor" y términos relacionados se refieren a o describen la afección fisiológica en los mamíferos que típicamente se caracteriza por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen carcinoma, blastoma, sarcoma, seminoma, glioblastoma, melanoma, leucemia y neoplasias malignas mieloides o linfoides. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales) y cáncer de pulmón, incluyendo carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico ("CPNM"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón. Otros cánceres incluyen de piel, queratoacantoma, carcinoma folicular, tricoleucemia, de cavidad bucal, de faringe (oral), de labio, de lengua, de boca, de glándula salival, de esófago, de laringe, hepatocelular, gástrico, de estómago, gastrointestinal, de intestino delgado, de intestino grueso, de páncreas, de cuello uterino, de ovario, de hígado, de vejiga, hepatoma, de mama, de colon, rectal, colorrectal, genitourinario, de vía biliar, de tiroides, papilar, hepático, de endometrio, uterino, de glándula salival, de riñón o renal, de próstata, de testículos, de vulva, de peritoneo, anal, de pene, óseo, mieloma múltiple, linfoma de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), de sistema nervioso central, de cerebro, de cabeza y cuello, hodgkiniano y metástasis asociadas. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen trastornos mieloproliferativos, tales como trastorno mieloproliferativo crónico, trombocitosis esencial, mielofibrosis, tal como mielofibrosis primaria y leucemia mielógena crónica (LMC).

Un "agente quimioterápico" es un agente útil en el tratamiento de un trastorno dado, por ejemplo, cáncer o trastornos inflamatorios. Los ejemplos de agentes quimioterápicos son bien conocidos en la técnica e incluyen ejemplos tales como los divulgados en la sol. de pub. de EE. UU. n.º 2010/0048557. Adicionalmente, los agentes quimioterápicos incluyen sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los agentes quimioterápicos, así como combinaciones de dos o más de ellos.

A menos que se establezca de otro modo, también se pretende que las estructuras representadas en el presente documento incluyan compuestos que solo difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Pueden ser útiles compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) en ensayos de distribución tisular de compuestos o sustratos. Los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) pueden ser útiles por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos). En algunos modos de realización, en compuestos de la invención, uno o más átomos de carbono se reemplazan por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C . Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente, en general, se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas o en los ejemplos en el presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente con un reactivo no marcado isotópicamente.

Se contempla específicamente que cualquier limitación analizada con respecto a un modo de realización de la invención se puede aplicar a cualquier otro modo de realización de la invención. Además, se puede usar cualquier compuesto o composición de la invención en cualquier procedimiento de la invención, y cualquier procedimiento de la invención se puede usar para producir o para utilizar cualquier compuesto o composición de la invención.

El uso del término "o" se usa para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente que solo se refiere a alternativas o que las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la divulgación respalda una definición que solo se refiere a alternativas e "y/o".

Por toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o procedimiento que se emplea para determinar el valor.

Como se usa en el presente documento, "un" o "una" significa uno/a o más, a menos que se indique claramente de otro modo. Como se usa en el presente documento, "otro" significa al menos un segundo o más.

Se pretende que los encabezamientos usados en el presente documento solo tengan propósitos organizativos.

Inhibidores de Ras

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que se pueden unir selectivamente a y/o modular una proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras mutante en G12C, G12D o G13D.

Tabla 1. Compuestos ejemplares de la presente divulgación. También se contemplan sales de dichos compuestos. Véase sección de ejemplos para la preparación de dichos compuestos. Los compuestos que no tienen detalles de preparación descritos explícitamente en los ejemplos se pueden preparar modificando los detalles de preparación para otros compuestos proporcionados en el presente documento, usando procedimientos conocidos, en general, en la técnica.

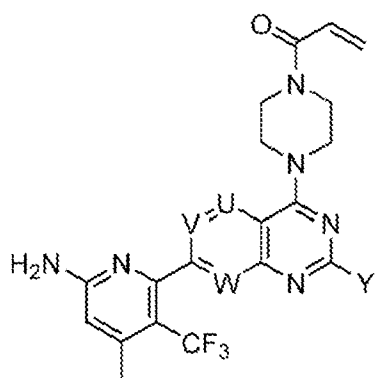
5

N.º de compuesto	Estructura	Denominación del compuesto
17a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona
17b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona
61		1-((S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona
69		1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona
81a		1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

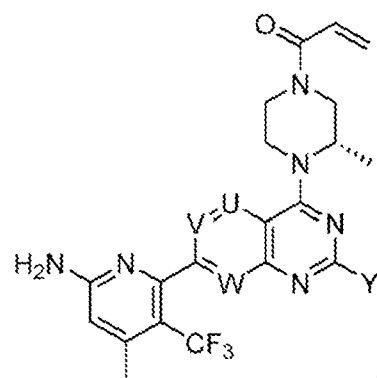
N.º de compuesto	Estructura	Denominación del compuesto
81b		1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona
83b		2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperacin-2-il)acetónitrilo
83d		2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacriloil)piperacin-2-il)acetónitrilo

n/a = no aplicable

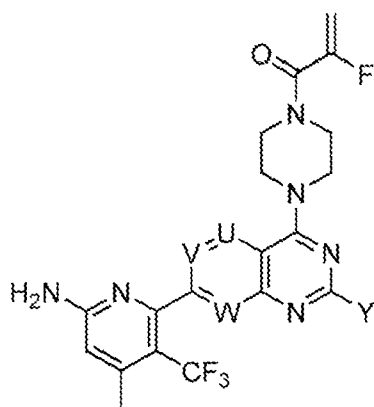
La invención incluye un compuesto de fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg):



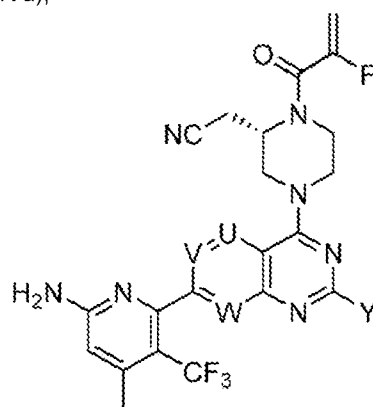
(IVa);



(IVb);



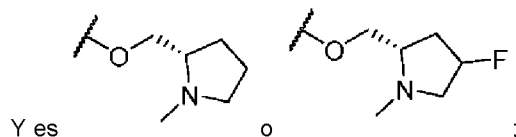
(IVd); y



(IVg)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en las que,



Y es

U es C(R_{6a});

10

V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c});

15

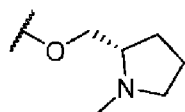
R_{6a} es H;

R_{6b} es hidrógeno, halo o haloalquilo C₁₋₃; y

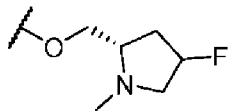
R_{6c} es hidrógeno o halo.

20

En un modo de realización del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Y es

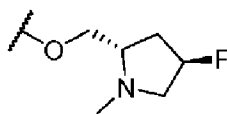


. En otro modo de realización del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



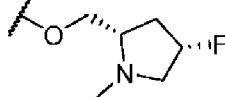
Y es

. Todavía en otro modo de realización del compuesto, o una sal farmacéuticamente



aceptable del mismo, Y es

Todavía en otro modo de realización del compuesto, o una sal



farmacéuticamente aceptable del mismo, Y es

De acuerdo con algunos modos de realización del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, W es C(R_{6c}) y R_{6c} es halo.

De acuerdo con algunos modos de realización, el compuesto comprende un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con algunos modos de realización, el compuesto comprende un compuesto de fórmula (IVd) o (IVg), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un modo de realización, el compuesto es un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se expone en la tabla 1 en el presente documento.

En otro modo de realización, el compuesto es un compuesto correspondiente al compuesto 17a, compuesto 17b, compuesto 83b, compuesto 83d o compuesto 69, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un modo de realización, el compuesto es el compuesto 17a. En un modo de realización, el compuesto es el compuesto 17b. En un modo de realización, el compuesto es el compuesto 83b. En un modo de realización, el compuesto es el compuesto 83d. En un modo de realización, el compuesto es el compuesto 69.

Los compuestos de la invención (por ejemplo, los compuestos de fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg)), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. Los modos de realización incluyen, por tanto, todos dichos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (R) y (S), o (D) y (L), ópticamente activos (+) y (-) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Asimismo, también se pretende que todas las formas tautómeras estén incluidas.

Los modos de realización de la presente invención incluyen todo tipo de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención. También se incluyen los atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace simple, donde las diferencias de energía debidas a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de confórmers individuales. Como ejemplo, determinados compuestos de la invención pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos por la presencia de un atropisómero.

Síntesis de inhibidores de Ras

Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar por una variedad de procedimientos representados en los esquemas de reacción de síntesis ilustrativos mostrados y descritos a continuación. Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos están disponibles, en general, a partir de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o bien se preparan por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en referencias, tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, vol. 1-21; R. C. LaRock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2.^a edición, Wiley-VCH, New York **1999**; *Comprehensive Organic Synthesis*, B. Trost e I. Fleming (eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, **1991**; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (eds.) Pergamon, Oxford **1984**, vol. 1-9; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky y C. W. Rees (eds.) Pergamon, Oxford **1996**, vol. 1-11; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, vol. 1-40. Los siguientes esquemas de reacción de síntesis son meramente ilustrativos de algunos procedimientos por los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden realizar diversas modificaciones en estos esquemas de reacción de síntesis y se le sugerirán a un experto en la técnica que consulte la divulgación contenida en el presente documento.

Con propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción a continuación proporcionan vías para sintetizar los compuestos de la invención, 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. Aunque algunos materiales de partida y reactivos específicos están representados en los esquemas y se analizan a continuación, se pueden sustituir otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados 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.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción de síntesis se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a, filtración, destilación, cristalización y cromatografía. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferentemente en una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de reacción de desde aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, y lo más preferente y convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente, o aproximadamente 20 °C.

Algunos compuestos en los siguientes esquemas se representan con sustituyentes generalizados; sin embargo, un experto en la técnica apreciará de inmediato que la naturaleza de los sustituyentes puede variar para dar los diversos compuestos contemplados en la presente invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y las condiciones alternativas son bien conocidas. No se pretende que las secuencias de reacción en los siguientes ejemplos limiten el alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones.

Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar con éxito por modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. De 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 invención.

Procedimientos de tratamiento con y usos de los inhibidores de Ras

Cualquier referencia a procedimientos de tratamiento en los párrafos posteriores de la presente descripción se deben interpretar como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o de animal) por tratamiento (o para diagnóstico).

Los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de Ras. En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de K-Ras. En otro aspecto, los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de N-Ras. En otro aspecto, los compuestos de la presente divulgación son útiles como inhibidores de H-Ras. En consecuencia, en un modo de realización se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de poner en contacto una célula, tal como una célula *ex vivo*, con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de Ras (por ejemplo, actividad de K-Ras, H-Ras y/o N-Ras) en la célula. Se entiende que los procedimientos terapéuticos descritos en el presente documento pueden incluir además, en determinados modos de realización, la determinación de la presencia o ausencia de una mutación G12 en Ras antes de la administración de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento.

Además, se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención, tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de Ras (por ejemplo, K-Ras, H-Ras y/o N-Ras) en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención, tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de K-Ras en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención, tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de H-Ras en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención, tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de N-Ras en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de inhibición de Ras (por ejemplo, K-Ras, H-Ras y/o N-Ras) en un paciente que necesita tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de inhibición de K-Ras en un paciente que necesita tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de inhibición de H-Ras en un paciente que necesita tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de inhibición de N-Ras en un paciente que necesita tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención, incluyendo las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, se pueden usar en los procedimientos descritos en el presente documento.

Los modos de realización de la presente divulgación proporcionan un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de inhibición de la señalización celular mediada por Ras que comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos divulgados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la transducción de señales mediada por Ras se puede evaluar y demostrar por medio de una amplia variedad de maneras conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen una demostración de (a) una disminución de la actividad GTPasa de Ras; (b) una disminución de la afinidad de unión a GTP o un incremento de la afinidad de unión a GDP; (c) un incremento de Kd de GTP o una disminución de Kd de GDP; (d) una disminución de los niveles de moléculas de transducción de señalización en dirección 3' en la vía de Ras, tal como una disminución del nivel de pMEK; y/o (e) una disminución de la unión del complejo de Ras a moléculas de señalización en dirección 3', incluyendo, pero sin limitarse a, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos disponibles comercialmente para determinar uno o más de los anteriores.

Los modos de realización también proporcionan un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de uso de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para tratar afecciones patológicas, incluyendo, pero sin limitarse a, afecciones implicadas por la mutación G12C en K-Ras, la mutación G12C en H-Ras y/o la mutación G12C en N-Ras (por ejemplo, cáncer).

En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno en un sujeto que lo necesita, en el que dicho procedimiento comprende determinar si el sujeto tiene una mutación G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras y, si se determina que el sujeto tiene una mutación G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras, a continuación, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente

invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se han identificado mutaciones G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras en neoplasias hemáticas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos). En consecuencia, determinados modos de realización están dirigidos a la administración de un compuesto divulgado en la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica), a un paciente que necesita tratamiento de una neoplasia hemática. Dichas neoplasias malignas incluyen, pero no se limitan a, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos divulgados actualmente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMoA) y/u otras leucemias. En otros modos de realización, los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma hodgkiniano o linfoma no hodgkiniano.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras se puede abordar evaluando la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras o evaluando las características de una supuesta proteína mutante de K-Ras, H-Ras o N-Ras. Las secuencias de K-Ras (por ejemplo, n.º de acceso NP203524), H-Ras (por ejemplo, n.º de acceso NP001123914) y N-Ras (por ejemplo, n.º de acceso NP002515) humanas naturales son conocidas en la técnica.

Son conocidos por los expertos en la técnica procedimientos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de K-Ras, H-Ras o N-Ras. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, ensayos de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción de reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP), ensayos de polimorfismos de conformación de hebra única de reacción en cadena de la polimerasa (PCR-SSCP), ensayos de PCR ultrarrápida, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específica de alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión del cebador, electroforesis, ensayos de fijación de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos con TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatrices. En algunos modos de realización, las muestras se evalúan para determinar mutaciones G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras por PCR ultrarrápida. En la PCR ultrarrápida, se usan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras. Cuando está presente una mutación, la sonda se une y se detecta fluorescencia. En algunos modos de realización, la mutación G12C en K-Ras, H-Ras o N-Ras se identifica usando un procedimiento de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen K-Ras, H-Ras o N-Ras. Esta técnica identificará todas las posibles mutaciones en la región secuenciada.

Son conocidos por los expertos en la técnica procedimientos para detectar una mutación en una proteína K-Ras, H-Ras o N-Ras. Estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, la detección de un mutante de K-Ras, H-Ras o N-Ras usando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas e inmuno-electrotransferencia, y secuenciación peptídica directa. Los procedimientos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación en K-Ras, H-Ras o N-Ras de G12C pueden usar una variedad de muestras. En algunos modos de realización, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunos modos de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer recién obtenida. En algunos modos de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunos modos de realización, la muestra es una muestra incluida en parafina y fijada con formol. En algunos modos de realización, la muestra se procesa hasta obtener un lisado celular. En algunos modos de realización, la muestra se procesa hasta obtener ADN o ARN.

Los modos de realización también se refieren a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de cáncer, tal como leucemia mielógena aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma corticosuprarrenal infantil, cánceres relacionados con el sida (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer de ano, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor rabdoide teratoide atípico, carcinoma basocelular, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, tumores embrionarios, tumor de células reproductoras, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal *in situ* (CDIS) extrahepático, tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesonuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células reproductoras extracranial, tumor de células reproductoras extragonadal, cáncer ocular, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), tumor de células reproductoras, tumor trofoblástico gestacional, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma hodgkiniano, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, insulinosomas, tumores

neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto, carcinoma del tracto medio, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, mielodisplasia/neoplasias mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de la glándula salival, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, cáncer del intestino delgado, sarcoma de partes blandas, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, tumor trofoblástico, cánceres infantiles infrecuentes, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar o cáncer inducido por virus. En algunos modos de realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o hiperplasia prostática benigna (HPB).

En determinados modos de realización particulares, la invención se refiere a un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos para el tratamiento de cánceres de pulmón, los procedimientos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o una composición farmacéutica que comprende el mismo) a un sujeto que lo necesita. En determinados modos de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otros modos de realización, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón microcítico. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos divulgados incluyen, pero no se limitan a, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en dicha célula. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en dicho tejido. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en dicho organismo. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en dicho animal. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en dicho mamífero. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de inhibición de la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en dicho ser humano. En otros modos de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento de una enfermedad mediada por la actividad de K-Ras, H-Ras o N-Ras G12C en un sujeto que necesita dicho tratamiento.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer que comprenden administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención. En algunos modos de realización, el individuo es un ser humano. En algunos modos de realización, la administración es por medio de la vía oral. En algunos modos de realización, la administración es por medio de inyección. En algunos modos de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C en

K-Ras, G12C en H-Ras o G12C en N-Ras. En algunos modos de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C en K-Ras. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer hemático, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer de páncreas. En un modo de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En otro modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunos modos de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

En algunos modos de realización, la invención proporciona procedimientos *in vitro* para regular la actividad de una proteína mutante seleccionada del grupo que consiste en K-Ras G12C, H-Ras G12C y N-Ras G12C, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos modos de realización, la invención proporciona procedimientos *in vitro* para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la población celular con el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, la inhibición de la proliferación se mide como una disminución de la viabilidad celular de la población celular.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos para tratar un trastorno mediado por una mutación seleccionada del grupo que consiste en G12C en K-Ras, G12C en H-Ras y G12C en N-Ras en un individuo que lo necesita, comprendiendo el procedimiento: determinar si el individuo tiene la mutación; y, si se determina que el individuo tiene la mutación, a continuación, administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención. En algunos modos de realización, el trastorno está mediado por una mutación G12C en K-Ras. En algunos modos de realización, el trastorno es un cáncer. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer hemático, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer de páncreas. En un modo de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En otro modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunos modos de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón.

En algunos modos de realización, la invención proporciona procedimientos *in vitro* para preparar una proteína mutante K-Ras G12C, H-Ras G12C o N-Ras G12C marcada, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una proteína mutante K-Ras G12C, H-Ras G12C o N-Ras G12C con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar como resultado la proteína mutante K-Ras G12C, H-Ras G12C o N-Ras G12C marcada.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos para inhibir la metástasis tumoral que comprenden administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que lo necesita.

En el presente documento se divulgan usos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer. El medicamento se puede formular para su administración oral. El medicamento se puede formular para su inyección. El cáncer se puede mediar por una mutación G12C en K-Ras, G12C en H-Ras o G12C en N-Ras. El cáncer se puede mediar por una mutación G12C en K-Ras. El cáncer se puede mediar por una mutación G12C en H-Ras. El cáncer se puede mediar por una mutación G12C en N-Ras. El cáncer puede ser un cáncer hemático, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. El cáncer puede ser cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer de páncreas. El cáncer puede ser cáncer colorrectal. El cáncer puede ser cáncer de páncreas. El cáncer puede ser adenocarcinoma de pulmón. También se divulgan en el presente documento usos de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral.

En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por tratamiento. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer. En algunos modos de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C en K-Ras, G12C en H-Ras o G12C en N-Ras. En algunos modos de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C en K-Ras. En algunos modos de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C en H-Ras. En algunos modos de realización, el cáncer está mediado por una mutación G12C en N-Ras. En algunos modos de realización, el cáncer es un cáncer hemático, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En un modo de realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o

cáncer de páncreas. En un modo de realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En otro modo de realización, el cáncer es cáncer de páncreas. En algunos modos de realización, el cáncer es adenocarcinoma de pulmón. En algunos modos de realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la presente invención, para su uso en un procedimiento de inhibición de la metástasis tumoral.

Además, en el presente documento se proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente que tiene cáncer de pulmón, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o una composición farmacéutica que comprende el mismo) descrito en el presente documento al paciente. En un modo de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). El CPNM puede ser, por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En otro modo de realización, el cáncer de pulmón es carcinoma de pulmón microcítico. Todavía en otro modo de realización, el cáncer de pulmón son tumores glandulares, tumores carcinoides o carcinomas indiferenciados. El cáncer de pulmón puede ser cáncer de pulmón en estadio I o II. En un modo de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón en estadio III o IV. Los procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen la administración del compuesto como tratamiento IL. En un modo de realización, el cáncer de pulmón comprende una mutación G12C en KRas.

Todavía se proporciona además en el presente documento un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente que tiene cáncer de páncreas, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento al paciente. En un modo de realización, el paciente se ha tratado previamente con radiación y uno o más agentes de quimioterapia. En un modo de realización, el cáncer de páncreas está en estadio 0, I o II. En otro modo de realización, el cáncer de páncreas está en estadio III o estadio IV. En un modo de realización, el cáncer de páncreas comprende una mutación G12C en KRas.

Todavía se proporciona además en el presente documento un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer de colon en un paciente que tiene cáncer de colon, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento al paciente. En un modo de realización, el cáncer de colon está en estadio I o II. En otro modo de realización, el cáncer de colon está en estadio III o estadio IV. En un modo de realización, el cáncer de colon comprende una mutación G12C en KRas.

Además, en el presente documento se proporcionan un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, para su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer mediado por KRas mutante en G12C con independencia del tipo tumoral. En un modo de realización de dichos procedimientos, el procedimiento comprende:

- a. determinar la ausencia o presencia de una mutación G12C en KRas en una muestra tomada de un paciente con un diagnóstico sospechoso de cáncer; y
- b. administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento.

En un modo de realización, al paciente se le diagnostica un cáncer descrito en el presente documento. En otro modo de realización, la muestra es una muestra de tumor tomada del sujeto. En un modo de realización de este tipo, la muestra se toma antes de la administración de cualquier tratamiento. En otro modo de realización de este tipo, la muestra se toma antes de la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento y después de la administración de otro agente quimioterápico. En otro modo de realización, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento se administra como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, por vía oral).

Dosificación y administración

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

Por lo tanto, un modo de realización incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otro modo de realización incluye una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, conjuntamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el grado deseado de pureza, se puede formular al mezclarse con excipientes fisiológicamente aceptables, es decir, excipientes que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma farmacéutica a temperatura ambiente y al pH apropiado. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración de compuesto, pero típicamente varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otro modo de realización, el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es estéril. El compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una forma consecuente con la buena práctica médica. Los factores a tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, la gravedad del trastorno, el paciente particular que se trata, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la posología de administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se va a administrar estará regida por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de K-Ras, H-Ras y/o N-Ras. Típicamente, dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales o para el paciente en conjunto.

La composición (o formulación) farmacéutica para su aplicación se puede envasar en una variedad de modos dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un recipiente en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico y cilindros de metal. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del envase. Además, el recipiente puede tener depositado en el mismo una ficha técnica que describa el contenido del recipiente. La ficha técnica también puede incluir advertencias apropiadas.

Se pueden preparar preparaciones de liberación mantenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación mantenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando dichas matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación mantenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de gamma-etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, de ácido láctico-glicólico degradables, tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprorrelina) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico).

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, las dosificaciones de 0,01 a 1000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg por día y de 5 a 40 mg por día son ejemplos de dosificaciones que se usan en algunos modos de realización. Una dosificación ejemplar es de 10 a 30 mg por día. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar y la preferencia y experiencia del médico especialista. Se puede administrar una dosis una vez al día (QD), dos veces por día (BID) o con mayor frecuencia, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir en la dosificación y pauta de administración. Cuando se administra por vía oral, la pastilla, cápsula o comprimido se puede ingerir diariamente o con menor frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. La pauta se puede repetir durante una serie de ciclos de tratamiento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal y, si se desea para el tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles,

emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de carga y otros agentes activos.

Una formulación típica se prepara mezclando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente. Los excipientes adecuados incluyen vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor, y son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel, H. C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2004**; Gennaro, Alfonso R., *et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, **2000**; y Rowe, R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, **2005**. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, tensioactivos, agentes lubricantes, agentes de suspensión, conservantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes 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 ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

En determinados modos de realización, las preparaciones farmacéuticas para su uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros, tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En modos de realización específicos, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, solo a modo de ejemplo, croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

En un modo de realización, las formas farmacéuticas, tales como núcleos de grageas y comprimidos, se proporcionan con uno o más recubrimientos adecuados. En modos de realización específicos, se usan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma farmacéutica. Las soluciones de azúcar contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como, solo a modo de ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente tintes y/o pigmentos a los recubrimientos con propósitos de identificación. Adicionalmente, los tintes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En determinados modos de realización, se formulan cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En modos de realización específicos, las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en mezcla con uno o más rellenos. Los rellenos incluyen, solo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otros modos de realización, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, uno o más aceites grasos, vaselina líquida o polietilenglicol líquido. Además, opcionalmente se añaden estabilizantes.

En otros modos de realización, se formulan cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento para su administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para su administración bucal o sublingual incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o geles. Todavía en otros modos de realización, los compuestos descritos en el presente documento están formulados para inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección intravenosa rápida o infusión continua. En modos de realización específicos, las formulaciones para su inyección se presentan en forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en recipientes de múltiples dosis. Se añaden conservantes, opcionalmente, a las formulaciones para inyección. Todavía en otros modos de realización, las composiciones farmacéuticas están formuladas en una forma adecuada para su inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En modos de realización específicos, las formulaciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En modos de realización adicionales, se preparan suspensiones del compuesto de la presente invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, solo a modo de ejemplo, aceites grasos, tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinados modos de realización

5 específicos, las suspensiones para inyección acuosas contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. De forma alternativa, en otros modos de realización, el ingrediente activo

10 está en forma pulverulenta para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

En determinados modos de realización, las composiciones farmacéuticas se formulan en cualquier manera convencional usando uno o más excipientes y auxiliares fisiológicamente aceptables que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente. La formulación apropiada es

15 dependiente de la vía de administración elegida. Se usan opcionalmente cualquier técnica y excipiente farmacéuticamente aceptable según sea adecuado. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se fabrican de manera convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión,

20 encapsulación, atrapamiento o compresión convencionales.

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento como un ingrediente activo. El ingrediente activo está en forma de ácido

25 libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Adicionalmente, los compuestos descritos en

30 el presente documento engloban formas no solvatadas, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua y etanol. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgadas en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión

35 osmótica, tampones y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los procedimientos para la preparación de composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en el presente documento, incluyen la formulación del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente

40 aceptable del mismo, con uno o más excipientes inertes, farmacéuticamente aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se divulga en el presente documento. Las

45 composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluye soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para su solución o suspensión en un líquido antes de su uso, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades insignificantes de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponación del pH, etc.

50

En algunos modos de realización, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, toma

55 ilustrativamente la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambos. Típicamente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma particulada, en suspensión en una matriz líquida. En algunos modos de realización, una composición líquida incluye una formulación de gel. En otros modos de realización, la composición líquida es acuosa.

En determinados modos de realización, las suspensiones acuosas útiles contienen uno o más polímeros como

60 agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua, tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua, tales como polímeros que contienen carboxilo reticulado. Determinadas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de

65 butilo, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "agente solubilizante" incluye, en general, agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Determinados tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, como son los glicoles, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol, oftálmicamente aceptables.

Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste o agentes de tamponación del pH, incluyendo ácidos tales como los ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Adicionalmente, las composiciones útiles también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio, tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Todavía otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o con otros propósitos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60); y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Todavía otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando se requiera. Los antioxidantes adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En determinados modos de realización, las composiciones en suspensión acuosa se envasan en recipientes monodosis no resellables. De forma alternativa, se usan recipientes de múltiples dosis resellables, caso en el que es típico incluir un conservante en la composición.

En modos de realización alternativos, se emplean otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o excipientes útiles en el presente documento. En determinados modos de realización, también se emplean disolventes orgánicos, tales como N-metilpirrolidona. En modos de realización adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se administran usando un sistema de liberación mantenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación mantenida son útiles en el presente documento. En algunos modos de realización, las cápsulas de liberación mantenida liberan los compuestos durante algunas semanas hasta más de 100 días.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente conjuntamente con un excipiente veterinario. Los excipientes 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.

Politerapia

Cualquier referencia a procedimientos de tratamiento en los párrafos posteriores de la presente descripción se deben interpretar como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o de animal) por tratamiento (o para diagnóstico).

Los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden emplear en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta de dosificación preferentemente tiene actividades complementarias al compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que no se afecten negativamente

entre sí. La politerapia puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado.

La politerapia se puede administrar como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo durante el que ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las politerapias de acuerdo con la presente invención comprenden, por tanto, la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento. Las cantidades del compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el/los otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

En diversos modos de realización del procedimiento, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor de la fosfatidilinositol cinasa (PI3K), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF1R), un inhibidor de la cinasa Jano (JAK), un inhibidor de la cinasa Met, un inhibidor de la familia de cinasas SRC, un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK), un inhibidor de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), un inhibidor de la topoisomerasa (tal como irinotecán, o tal como etopósido, o tal como doxorubicina), un taxano (tal como agentes antimicrotúbulos, incluyendo paclitaxel y docetaxel), un agente antimetabolitos (tal como 5-FU o tal como gemcitabina), o un agente alquilante (tal como cisplatino o tal como ciclofosfamida), o un taxano.

En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tal como erlotinib o tal como afatinib. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es Iressa. En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal, tal como cetuximab (Erbix) o panitumumab (Vectibix). En algunos modos de realización, el inhibidor del GFR es un inhibidor dual de p-HER. En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), tal como GDC-0941, MLN1117, BYL719 (alpelisib) o BKM120 (buparlisib). GDC-0941 se refiere a 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperacina-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina o una sal de la misma (por ejemplo, sal bismesilato).

Todavía en modos de realización diferentes, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF1R). Por ejemplo, en algunos modos de realización, el inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF1R) es NVP-AEW541. En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es IGOSI-906 (linsitinib), BMS-754807 o, en otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante específico para IGF1R, tal como AMG-479 (ganitumab), CP-751.871 (figitumumab), IMC-A12 (cixutumumab), MK-0646 (dalotuzumab) o R-1507 (robatumumab).

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la cinasa Jano (JAK). En algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es CYT387, GLPG0634, baricitinib, lestauritinib, momelotinib, pacritinib, ruxolitinib o TG101348.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-glicoproteína 3. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-glicoproteína 3 es codrituzumab.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF). En algunos modos de realización, el CAF es polatuzumab vedotin, RG7986, RG7882, RG6109 o RO7172369.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un antagonista de MDM2. En algunos modos de realización, el antagonista de MDM2 es idasanutlin.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo agonista contra CD40. En algunos modos de realización, el anticuerpo agonista contra CD40 es selicrelumab (RG7876).

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo biespecífico. En algunos modos de realización, el anticuerpo biespecífico es RG7828 (BTCT4465A), RG7802, RG7386 (FAP-DR5), RG6160, RG6026, ERY974 o anti-HER2/CD3.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es una inmunocitocina seleccionada como diana. En algunos modos de realización, la inmunocitocina seleccionada como diana es RG7813 o RG7461.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que selecciona como diana el receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1R). En algunos modos de realización, el anticuerpo

frente a CSF-1R es emactuzumab.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el cáncer personalizada. En algunos modos de realización, la vacuna contra el cáncer personalizada es RG6180.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de las proteínas BET (familia de bromodominio y extraterminales) (BRD2/3/4/T). En algunos modos de realización, el inhibidor de BET es RG6146.

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo diseñado para unirse a TIGIT. En algunos modos de realización, el anticuerpo anti-TIGIT es RG6058 (MTIG7192A).

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un degradador selectivo del receptor de estrógenos (SERD). En algunos otros modos de realización, el SERD es RG6047 (GDC-0927) o RG6171 (GDC-9545).

En algunos otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la cinasa MET, tal como crizotinib, tivantinib, AMG337, cabozantinib o foretinib. En otros modos de realización, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo monoclonal neutralizante para MET, tal como onartuzumab.

En más modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tirosina cinasa no receptora de la familia SRC. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la subfamilia de tirosina cinasas no receptoras de la familia SRC. Los inhibidores ejemplares a este respecto incluyen dasatinib. Otros ejemplos a este respecto incluyen ponatinib, saracatinib y bosutinib.

Aún en modos de realización diferentes, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK). En algunos de estos modos de realización, el inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) es trametinib, selumetinib, COTELLIC® (cobimetinib), PD0325901 o RO5126766. En otros modos de realización, el inhibidor de la MEK es GSK-1120212, también conocido como trametinib.

Aún en modos de realización diferentes, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK). En algunos de estos modos de realización, el inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) es SCH722984 o GDC-0994.

En otros modos de realización, el inhibidor de la proteína cinasa es aselisib, ipatasertib, gdc-0575, gdc-5573 (HM95573), RG6114 (GDC-0077), CKI27, afatinib, axitinib, atezolizumab, bevacizumab, bostutinib, cetuximab, crizotinib, dasatinib, erlotinib, fostamatinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, ibrutinib, nilotinib, panitumumab, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, SU6656, trastuzumab, tofacitinib, vandetanib o vemurafenib. Todavía en más modos de realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la topoisomerasa. En algunos de estos modos de realización, el inhibidor de la topoisomerasa es irinotecán. En algunos más modos de realización, el agente terapéutico adicional es un taxano. Los taxanos ejemplares incluyen Taxol y docetaxel.

Además del agente terapéutico adicional anterior, actualmente son conocidos otros quimioterápicos en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. En algunos modos de realización, el quimioterápico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos.

Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterápicos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas, tales como Gleevec® (mesilato de imatinib), Velcade® (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y adriamicina, así como una plétora de agentes quimioterápicos. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo, tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aciridinas, tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos, tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato;

análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbina; polisacárido K; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbacina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterápicos adecuados agentes anti hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromataza, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprorrelina y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; Xeloda®; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; y difluorometilornitina (DMFO). Cuando se desee, los compuestos o la composición farmacéutica de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos antineoplásicos comúnmente recetados, tales como Herceptin®, Avastin®, Gazyva®, Tecentriq®, Alecensa®, Perjeta®, Venclexta™, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, abagovomab, acridina carboxamida, adecatumumab, 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina, Alphasadin, alvocidib, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, antineoplásicos, plantas medicinales antitumorales, apazicuona, atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, biricodar, brostalicina, briostatina, butionina sulfoximina, CBV (quimioterapia), caliculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everólimus, exatecán, exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, pauta de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulven, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, papaya, pixantrona, inhibidor del proteasoma, rebeccamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

El procedimiento exacto para administrar el compuesto y el agente terapéutico adicional será evidente para un experto en la técnica. En algunos modos de realización ejemplares, el compuesto y el agente terapéutico adicional se coadministran. En otros modos de realización, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran por separado.

En algunos modos de realización, el compuesto y el agente terapéutico adicional se administran con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y la administración separada. Es decir, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se pueden formular conjuntamente en la misma forma farmacéutica y administrar simultáneamente. De forma alternativa, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se pueden administrar simultáneamente, en los que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, el compuesto se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento, o viceversa. En algunos modos de realización del protocolo de administración separada, el compuesto y cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento se administran con unos pocos minutos de diferencia, o unas pocas horas de diferencia, o unos pocos días de diferencia.

Artículos de fabricación

En otro modo de realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En un modo de realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una ficha técnica o prospecto del envase en o asociado con el recipiente. El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringuillas, envases alveolados, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales, tales como vidrio o

plástico. El recipiente puede contener un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una formulación del mismo que sea eficaz para tratar la afección y puede tener un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De forma alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprenda un diluyente farmacéutico, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer o solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

En otro modo de realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tales como comprimidos o cápsulas. Un kit de este tipo puede incluir una serie de dosificaciones unitarias. Un ejemplo de un kit de este tipo es un "envase alveolado". Los envases alveolados son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas farmacéuticas unitarias.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y evaluación biológica de compuestos dentro del alcance de la invención. Los ejemplos y preparaciones que siguen se proporcionan para posibilitar que los expertos en la técnica entiendan más claramente y practiquen la presente invención. No se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

ACN - acetonitrilo

Ac₂O - acetato de acetilo

BINAP - (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Boc₂O - dicarbonato de di-*tert*-butilo

BOP - hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio

CH₃Ti(O_i-Pr)₃ - triisopropóxido de metiltitanio(IV)

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCE - 1,2-dicloroetano

DCM - diclorometano

DIEA o DIPEA - N,N-diisopropiletilamina

DMA - N,N-dimetilacetamida

DMAc - N,N-dimetilacetamida

DMAP - 4-dimetilaminopiridina

DMF - N,N-dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

EA - acetato de etilo

EtOAc - acetato de etilo

EtOH - etanol

HATU - hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HFIP - hexafluoroisopropanol

HOAc - ácido acético

	iPrOAc - acetato de isopropilo		
5	KF - fluoruro de potasio		
	KOAc - acetato de potasio		
	LDA - diisopropilamida de litio		
10	LiHMDS - bis(trimetilsilil)amida de litio		
	CLEM - a		
15	mCPBA - ácido 3-cloroperoxibenzoico		
	MeCN - acetonitrilo		
	Mel - yodometano		
20	MeOH - metanol		
	MeONa - metóxido de sodio o metanolato de sodio		
25	MTBE - éter metil- <i>terc</i> -butílico		
	MW - microondas		
	NaBH(OAc) ₃ - triacetoxiborohidruro de sodio		
30	NIS - N-yodosuccinimida		
	P(Cy) ₃ o PCy ₃ - triciclohexilfosfina		
35	P(t-Bu) ₃ HBF ₄ - tetrafluoroborato de tri- <i>terc</i> -butilfosfonio		
	Pd/C - paladio sobre carbono		
	Pd ₂ (dba) ₃ - tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)		
40	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃ - tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo		
	Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂ - [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), en complejo con diclorometano		
45	Pd(PPh ₃) ₄ - tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)		
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ - dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)		
50	PE - éter de petróleo		
	PMBCl - cloruro de 4-metoxibencilo		
	pTsA - ácido <i>p</i> -toluenosulfónico		
55	t. a. - temperatura ambiente		
	Sn ₂ (n-Bu) ₆ - hexabutildiestaño		
60	TBSCl - cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo o <i>terc</i> -butildimetilclorosilano		
	[Rh(COD)Cl] ₂ - dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I)		
	TEA - trietilamina		
65	TFA - ácido trifluoroacético o ácido 2,2,2-trifluoroacético		

THF - tetrahidrofurano

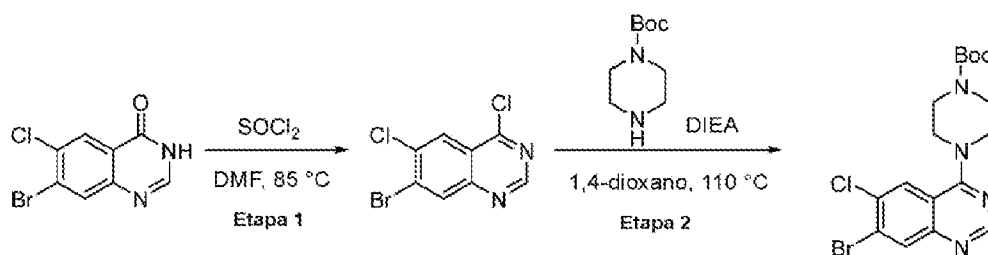
THP - tetrahidropirano

5 TsOH - ácido *p*-toluenosulfónico

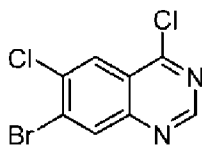
Ejemplos de compuesto

10 **Intermedio 1:** 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el intermedio 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

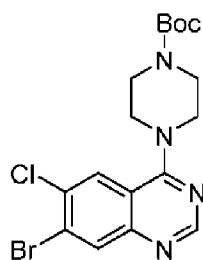


15 **Etapa 1:** 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina



20 A una solución de 7-bromo-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (330 g, 1,28 mol) en cloruro de tionilo (4,0 l) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (4 ml). Se agitó la mezcla durante 12 h a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (350 g, producto bruto) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 277,1 [*M*+*H*]⁺.

25 **Etapa 2:** 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

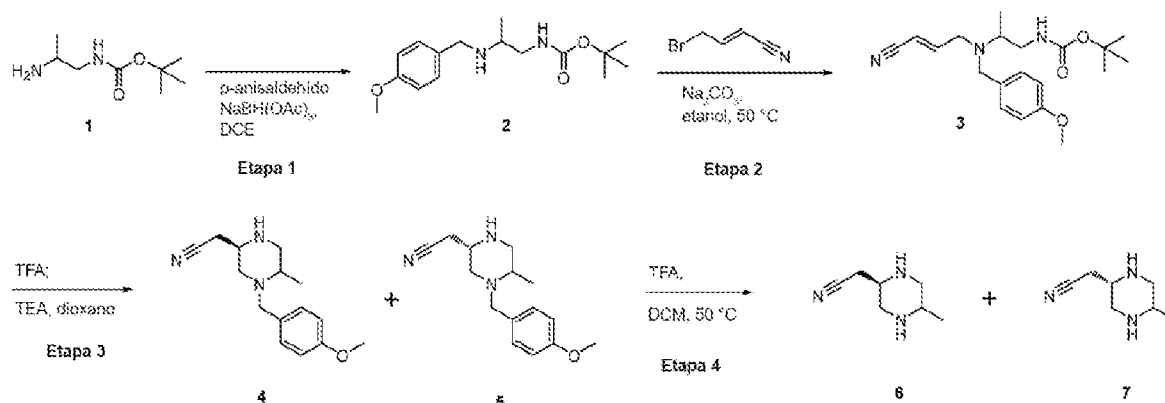


30 Se agitó una solución de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (330 g, 1,20 mol), piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (340 g, 1,80 mol, 1,50 equiv.) y DIPEA (586 ml, 3,60 mol) en 1,4-dioxano (3,0 l) durante 60 min a 110 °C. Después de haberse completado, se recogieron los sólidos por filtración, se lavó con PE (500 ml) y agua (500 ml) y, a continuación, se secó para dar 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (446 g, 87,4 %) como un sólido amarillo claro.

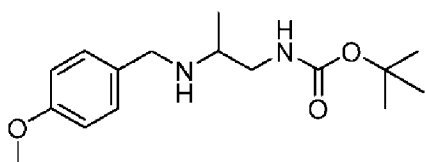
35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 3,76 (dd, *J* = 6,2, 3,7 Hz, 4H), 3,65 (dd, *J* = 6,4, 3,8 Hz, 4H), 1,50 (s, 9H). CLEM (ESI, *m/z*): 429,2 [*M*+*H*]⁺.

Intermedio 2: 2((2*R*)-5-metilpiperidina-2-il)acetonitrilo

40 Se preparó el compuesto intermedio 2((2*R*)-5-metilpiperidina-2-il)acetonitrilo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

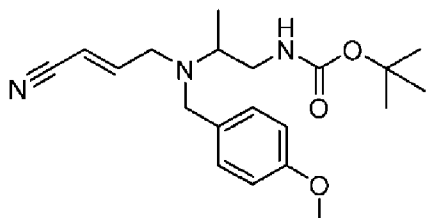


Etapa 1: (2-((4-metoxibencil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo



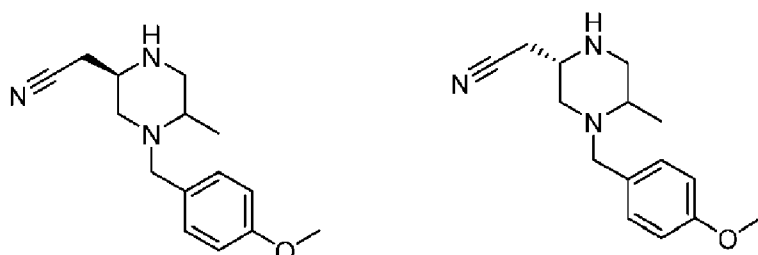
A una solución de N-(2-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (8,3 g, 47,6 mmol) y *p*-anisaldehído (5,8 ml, 47,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (175 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15 g, 71,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 horas. Se diluyó la reacción con DCM, a continuación, se lavó con Na₂CO₃ sat. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con iPrOAc/hep) para dar (2-((4-metoxibencil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (10,2 g, 71 %). CLEM (ESI, m/z): 295,5 [M+H]⁺.

Etapa 2: (E)-(2-((3-cianoalil)(4-metoxibencil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de (2-((4-metoxibencil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (2,9 g, 9,8 mmol), (E)-4-bromobut-2-enitrilo (1,2 mg, 8,22 mmol) y carbonato de sodio (2,8 g, 26,3 mmol) en etanol (30 ml) a 50 °C durante 18 horas. Se concentró la reacción, a continuación, se diluyó en EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con iPrOAc/hep), a continuación, (eluyendo con MeOH/DCM) para dar (E)-(2-((3-cianoalil)(4-metoxibencil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. CLEM (ESI, m/z): 360,6 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-((2R)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo y 2-((2S)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo



Se agitó una solución de (E)-2-((3-cianoalil)(4-metoxibencil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (2,3 g, 6,4 mmol) en ácido trifluoroacético al 5 % en hexafluoro-2-propanol (75 ml, 49,3 mmol) a t. a. durante 18 horas. Se concentró la reacción, a continuación, se añadió 1,4-dioxano (80 ml) y trietilamina (5,75 ml, 41,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 60 minutos. Se concentró el producto bruto y se purificó por HPLC (un 5-50 % de NH_4OH) para dar 2-((2R)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo como pico 1 de HPLC (1,05 g, 49 %) y 2-((2S)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo como pico 2 de HPLC (0,76 g, 35 %). Se asignó arbitrariamente la estereoquímica. CLEM (ESI, m/z): 260,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

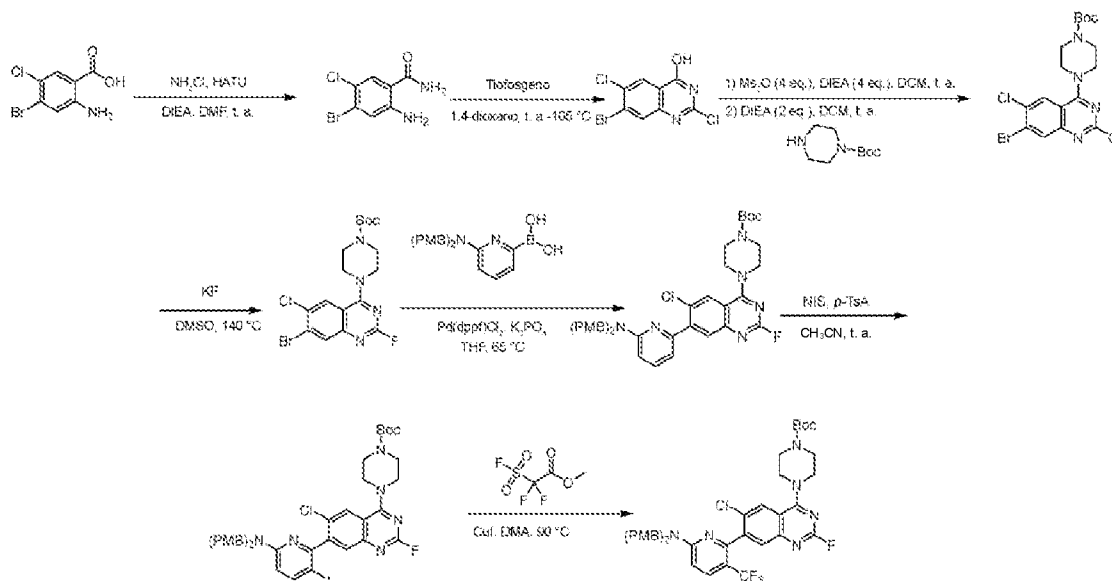
Etapas 4: 2-((2R)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo y 2-((2S)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo



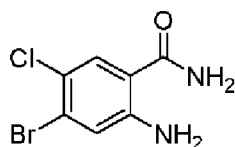
A una solución de 2-((2R)-4-(4-metoxibencil)-5-metilpiperacina-2-il)acetonitrilo (600 mg, 2,313 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (17,5 ml, 231,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 48 horas. Se concentró la reacción y se transfirió el producto bruto a la siguiente etapa. CLEM (ESI, m/z): 140,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 3: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:



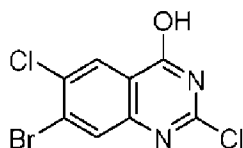
Etapas 1: 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzamida



Se agitó una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10,0 g, 39,92 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (15,45 g, 119,77 mmol) y cloruro de amonio (6,41 g, 119,77 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió HATU (18,22 g, 47,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua. Se filtró la mezcla de reacción, y se recogió la torta de filtro y se secó a vacío para dar 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzamida (8 g,

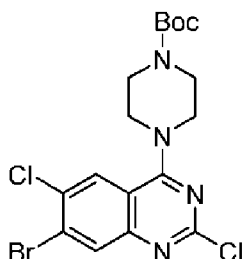
32,0 mmol, rendimiento de un 80,3 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 248,9 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 7-bromo-2, 6-dicloro-quinazolin-4-ol



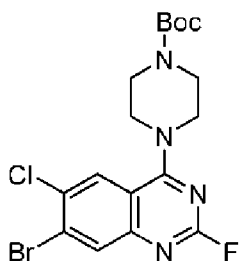
Se siguió una solución de 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzamida (20,0 g, 80,16 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) de la adición gota a gota de tiofosgeno (20,3 g, 176,52 mmol) con agitación. Se agitó la solución resultante durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación, se agitó durante 1 hora a 105 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se lavó la capa orgánica con éter dietílico para dar 7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-ol (20 g, 68,043 mmol, rendimiento de un 84,9 %) como un sólido marrón. CLEM (ESI, m/z): 292,9 $[M+H]^+$.

Etapla 3: 4-(7-bromo-2, 6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo



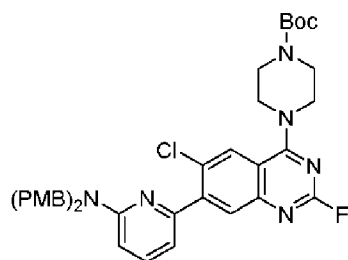
Se agitó una solución de 7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-ol (15,0 g, 51,03 mmol), anhídrido metanosulfónico (35,6 g, 204,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26,3 g, 203,88 mmol) en diclorometano (200 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 1-piperacín-carboxilato de *terc*-butilo (14,2 g, 76,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (13,2 g, 102,33 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para dar 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo (13 g, 28,13 mmol, rendimiento de un 55,1 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 461,0 $[M+H]^+$.

Etapla 4: 4-(7-bromo-6-cloro-2-fluoro-quinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo



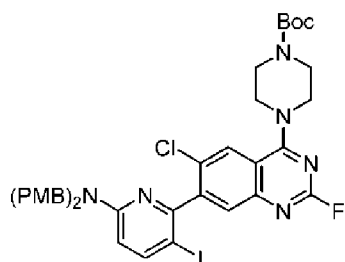
Se agitó una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,6 g, 33,75 mmol) y KF (40,0 g, 688,47 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) a 140 °C durante 4 horas. Después de haberse completado, se enfrió el sistema de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (3/1) para dar 4-(7-bromo-6-cloro-2-fluoro-quinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 22,44 mmol, rendimiento de un 66,5 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 445,0 $[M+H]^+$.

Etapla 5: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo



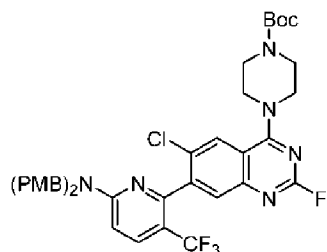
5 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-fluoro-quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50,0 g, 104,66 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxifenil)amino)piridin-2-il)borónico (90,0 g, 229,44 mmol), fosfato de potasio (45,0 g, 212,26 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (11,5 g, 15,73 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 l) y agua (300 ml) a 65 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo. (52 g, 69,77 mmol, rendimiento de un 66,7 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 713,3 [M+H]⁺.

15 Etapa 6: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodopiridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,61 g, 12,9 mmol), *N*-yodosuccinimida (14,45 g, 64,49 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,09 g, 0,52 mmol) en acetonitrilo (180 ml) a 25 °C durante 24 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/7) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodopiridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,71 g, 8,85 mmol, rendimiento de un 68,6 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 839,2 [M+H]⁺.

30 Etapa 7: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo

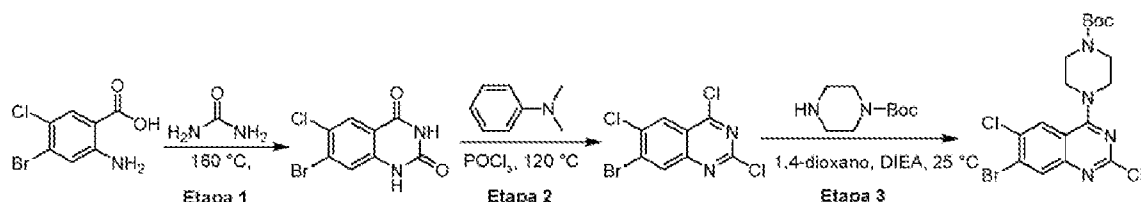


35 A una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodopiridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,35 g, 17,62 mmol) y yoduro de cobre(I) (40,17 g, 211,44 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (380 ml) se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (84,63 g, 440,51 mmol) y se agitó a 90 °C durante 6 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5)

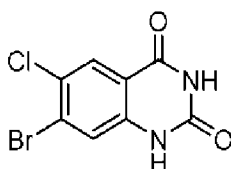
para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,8 g, 14,51 mmol, rendimiento de un 82,3 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 781,3 [M+H]⁺.

5 **Intermedio 4:** 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

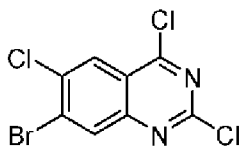


10 **Etapa 1:** 7-bromo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona



15 Se colocó en un matraz de fondo redondo de 3000 ml ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (200 g, 0,8 mol) y urea (720 g, 12 mol). Se agitó la solución resultante a 160 °C durante 12 horas. Se enfrió la mezcla a 80 °C y se desactivó con agua, a continuación, se sometió a reflujo durante 5-10 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente para formar el precipitado. Se recogieron los sólidos por filtración y se lavaron con H₂O y se secaron en horno para dar 200 g (90 %) de producto bruto 7-bromo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona como un sólido amarillo. Se llevó el material bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

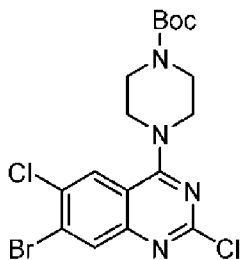
20 **Etapa 2:** 7-bromo-2,4,6-tricloroquinazolina



25 Se agitó una solución de 7-bromo-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2,4-diona (200 g, 0,72 mol) y N,N-dimetilanilina (264 g, 2,16 mol) en POCl₃ (750 ml) a 120 °C durante 8 horas y se concentró a vacío y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **Etapa 3:** 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

(Intermedio 4)

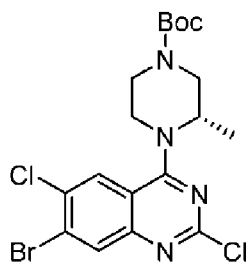


35 Se agitó una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinazolina (200 g, 0,64 mol), piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (178 g, 0,92 mol) y DIEA (3 equiv.) en 1,4-dioxano (2000 ml) a 25 °C durante 8 horas. Se diluyó la solución

resultante con 2000 ml de agua, a continuación, se extrajo con 3 x 3000 ml de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (1x100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 126 g (43 %) de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20-8,14 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 4H), 3,60-3,52 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). CLEM (ESI, m/z): 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

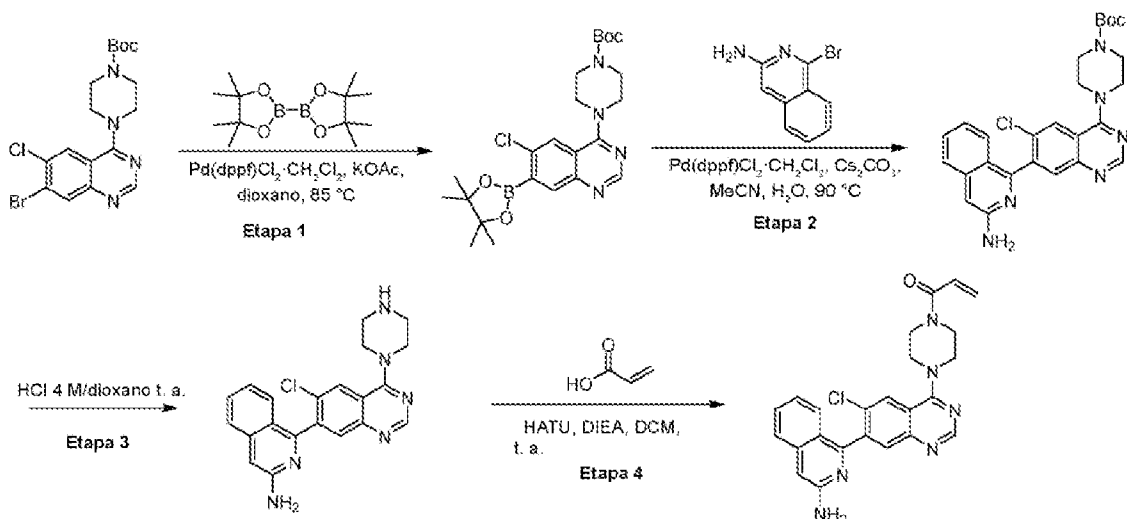
Intermedio 5: (S)-4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



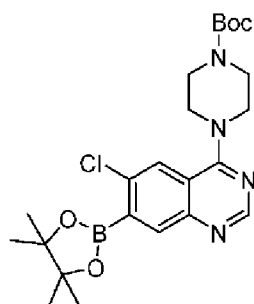
Se preparó el compuesto (S)-4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 5**) de acuerdo con el protocolo expuesto para el **intermedio 4**, excepto en la etapa 3, se usó (S)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

Ejemplo de referencia 1: 1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto 1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

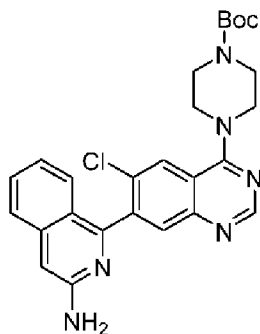


Etapas: 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



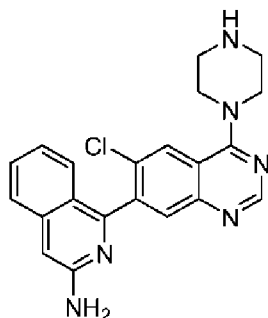
A una solución de 4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (550 mg, 1,29 mmol) y bis(pinacolato)diboro (733 mg, 2,83 mmol) en 1,4-dioxano (25,0 ml) se le añadió acetato de potasio (189,3 mg, 0,121 ml, 1,929 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (95,0 mg, 0,129 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción, a continuación, se calentó a 85 °C durante 18 h. Se filtró la reacción a través de celite, se concentró y purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (514 mg, 84 %). La CLEM muestra masa de ácido borónico. CLEM (ESI, *m/z*): 393,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



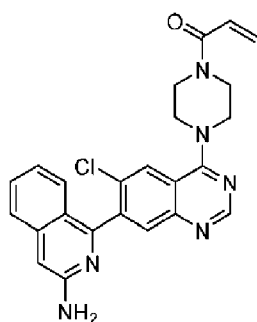
Se desgasificó una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (196 mg, 0,85 mmol), 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 0,57 mmol), carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)-diclorometano (47 mg, 0,057 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (3 ml, 157,8 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 5 h. Se filtró la reacción a través de celite y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 235 mg de 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 491,2 [M+H]⁺.

Etapas 3: 1-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina



A una solución de 4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (235 mg, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (1,2 ml, 4,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se concentró la reacción para dar 136 mg de producto bruto de 1-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI, *m/z*): 391,1 [M+H]⁺.

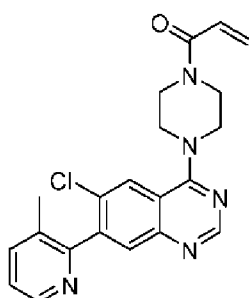
Etapas 4: 1-[4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



A una solución de 1-(6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (136 mg, 0,35 mmol) y ácido acrílico (0,026 ml, 0,383 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,30 ml, 1,74 mmol) y HATU (203 mg, 0,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 15 min. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM), a continuación, se sometió a HPLC de fase inversa para dar 8 mg de 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 1: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 8,3, 6,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,25 (dc, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,07 (ddd, $J = 8,5, 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 16,7, 10,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,75 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,01-3,73 (m, 8H). CLEM (ESI, m/z): 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

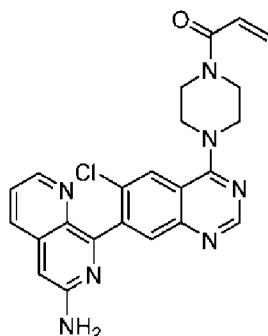
Ejemplo de referencia 2: 1-[4-[6-cloro-7-(3-metil-2-piridil)quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 1 excepto por que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 2 se usó 2-bromo-3-metilpiridina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 2: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (ddd, $J = 4,8, 1,6, 0,7$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,7, 10,4$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 2,14 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 394,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

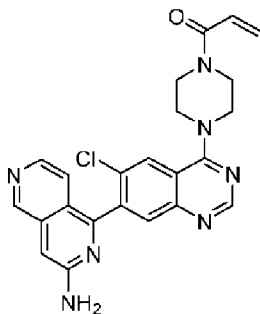
Ejemplo de referencia 3: 1-[4-[7-(6-amino-1,7-naptiridin-8-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 1 excepto por que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 3 se usó 8-bromo-1,7-naptiridin-6-amina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

5 **Ejemplo de referencia 3:** RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 4,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,5, 4,0$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,5, 2,3$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 43,6$ Hz, 8H). CLEM (ESI, m/z): 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

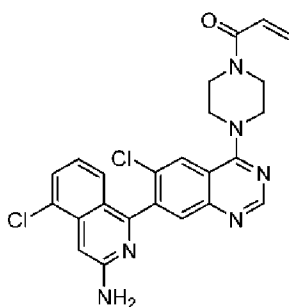
10 **Ejemplo de referencia 4:** 1-[4-[7-(3-amino-2,6-naptiridin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



15 El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 1 excepto por que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 4 se usó 1-bromo-2,6-naptiridin-3-amina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

20 **Ejemplo de referencia 4:** RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,09 (dt, $J = 5,9, 1,1$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,99-3,74 (m, 8H). CLEM (ESI, m/z): 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

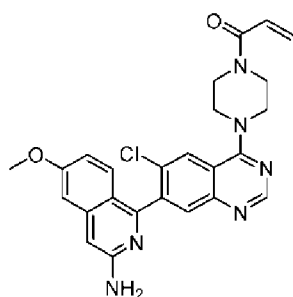
25 **Ejemplo de referencia 5:** 1-[4-[7-(3-amino-5-cloro-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



30 El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 1 excepto por que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 5 se usó 1-bromo-5-cloro-isoquinolin-3-amina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

35 **Ejemplo de referencia 5:** RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,99-3,75 (m, 8H). CLEM (ESI, m/z): 479,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 6: 1-[4-[7-(3-amino-6-metoxi-1-isoquinolil)-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

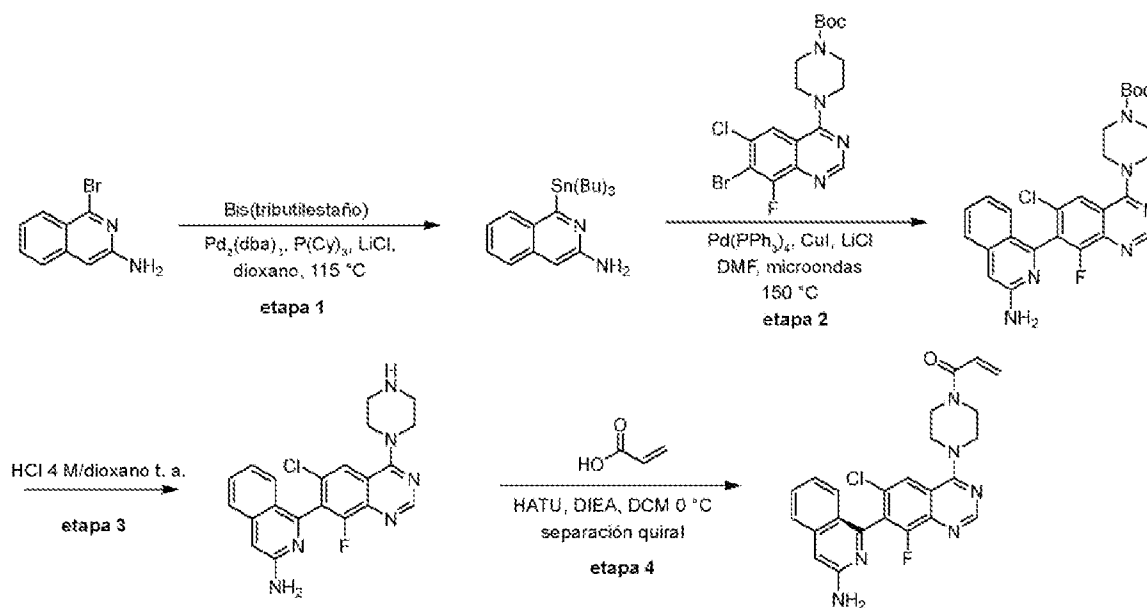


El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 1 excepto por que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 6 se usó 1-bromo-6-metoxiisquinolin-3-amina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

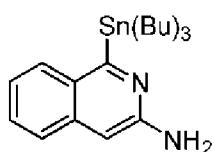
Ejemplo de referencia 6: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,7, 10,5$ Hz, 1H), 6,74-6,63 (m, 2H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,75 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,78-3,99 (m, 11H). CLEM (ESI, m/z): 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 7: (S)-1-(4-(7-(3-aminoisquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

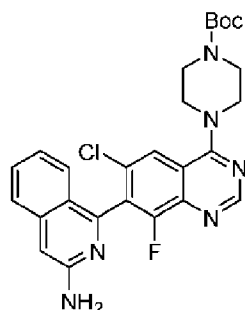
Se preparó el compuesto (S)-1-(4-(7-(3-aminoisquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis



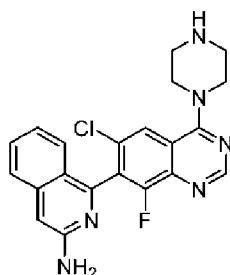
Etapas 1: 1-(tributylestannil)isquinolin-3-amina



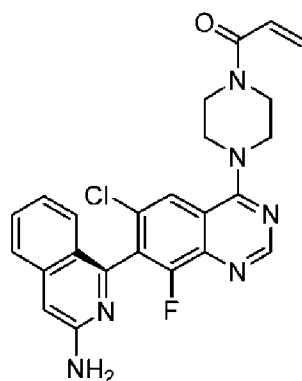
Se desgasificó una solución de 1-bromoisquinolin-3-amina (500 mg, 2,17 mmol), bis(tributylestano) (1,21 ml, 2,39 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (205 mg, 0,217 mmol), triciclohexilfosfina (122 mg, 0,435 mmol) y cloruro de litio (460 mg, 10,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 115 °C durante 18 h. Se filtró la reacción a través de celite. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa. CLEM (ESI, m/z): 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Se desgasificó una solución de 1-tributylestannilisoquinolin-3-amina (300 mg, 0,693 mmol), 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (617 mg, 1,39 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (80,0 mg, 0,069 mmol), yoduro cuproso (39,6 mg, 0,21 mmol) y cloruro de litio (124 mg, 2,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (14 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 15 min en microondas. Se filtró la
10 mezcla de reacción a través de celite y se concentró. Se concentró el producto bruto y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (94 mg, 27 %). CLEM (ESI, m/z): 444,9 [M+H]⁺.

Etapla 3: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina

A una solución de 4-[7-(3-amino-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (410 mg, 0,806 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (2,0 ml, 8,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se concentró la reacción para dar 329 mg de
20 producto bruto de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI, m/z): 409,1 [M+H]⁺.

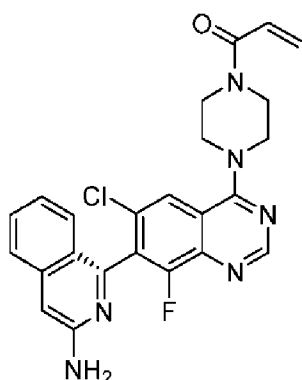
Etapla 4: (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (329 mg, 0,805 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,02 mmol) en diclorometano (8,0 ml) se le añadió ácido acrílico (0,061 ml, 0,885 mmol) y HATU (468,3 mg, 1,21 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min. Se
30

desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona, a continuación, se sometió a purificación por SFC quiral para dar 30,6 mg de (S)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco (rendimiento de un 8,2 %).

Ejemplo de referencia 7: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 8,7$, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,3$, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,6$, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,5$, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,7$, 10,4 Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,24-6,08 (m, 3H), 5,75 (dd, $J = 10,4$, 2,4 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,90-3,74 (m, 4H). CLEM (ESI, m/z): 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

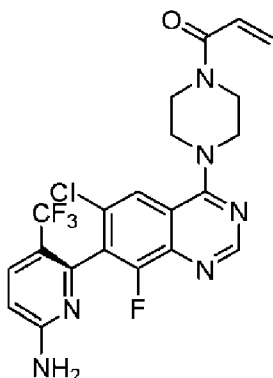
Ejemplo de referencia 8: (R)-1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



La separación quiral de 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona dio el ejemplo de referencia 8.

Ejemplo de referencia 8: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 8,5$, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,3$, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,6$, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,5$, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,7$, 10,5 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 3H), 5,75 (dd, $J = 10,5$, 2,4 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 4H), 3,82 (d, $J = 29,0$ Hz, 4H). CLEM (ESI, m/z): 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

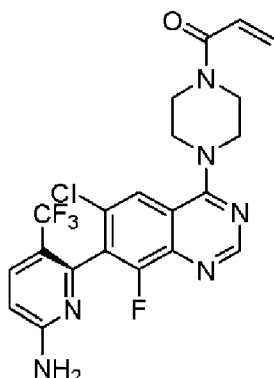
Ejemplo de referencia 9: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)iridinadin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 7 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 9 se usó 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 9: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, $J = 16,7$, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, $J = 16,7$, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,4$, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H). CLEM (ESI, m/z): 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 10: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



5

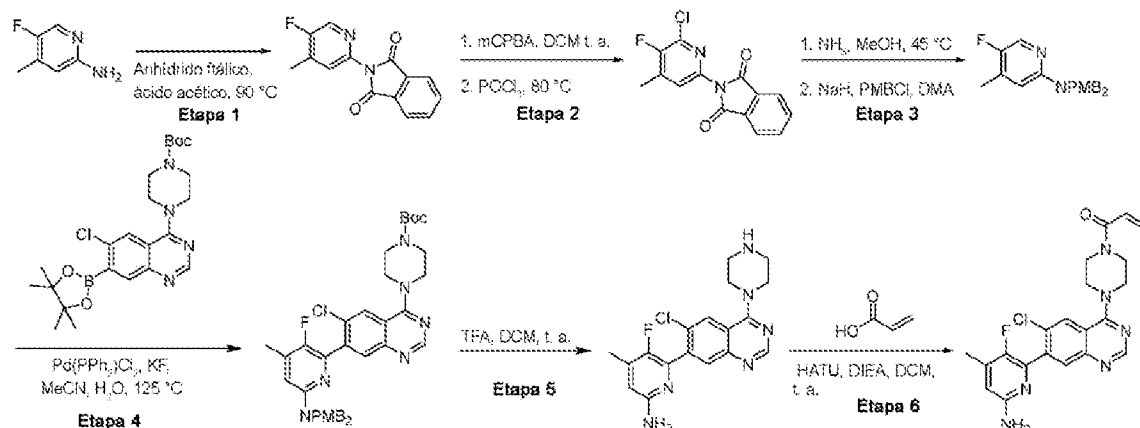
El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 7 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 10 se usó 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina disponible comercialmente en lugar de 1-bromoisoquinolin-3-amina como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 10: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, $J = 16,7, 10,4$ Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, $J = 16,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 6,5, 4,0$ Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H). CLEM (ESI, m/z): 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 11: 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

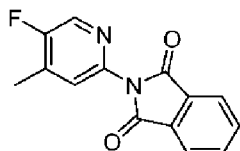
15

Se preparó el compuesto 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:



20

Etapas 1: 2-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona

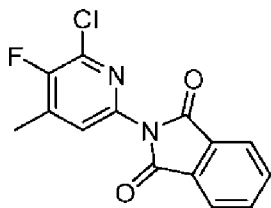


25

Se calentó una solución de 2-amino-5-fluoro-4-picolina (500 mg, 3,77 mmol) y anhídrido ftálico (836 mg, 5,65 mmol) en ácido acético (9,5 ml) a 90 °C durante 18 h. Se desactivó la reacción con bicarbonato de sodio sat., a continuación, se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con iPrOAc/hep) para dar 2-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (834 mg, 86,5 %). CLEM (ESI, m/z): 257,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

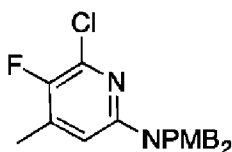
Etapla 2: 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona



A una solución de 2-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (964 mg, 3,76 mmol) en diclorometano (37 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (1,30 g, 7,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se desactivó la reacción con una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo para dar 1-óxido de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-fluoro-4-metilpiridina (945 mg, 92,3 %).

Se calentó una solución de 1-óxido de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-5-fluoro-4-metilpiridina (550 mg, 2,02 mmol) en oxiclورو de fósforo (5,0 ml, 50,51 mmol) a 80 °C durante 2 h. Se desactivó la reacción con agua helada y NaHCO_3 sat., a continuación, se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con iPrOAc/hep) para dar 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (234 mg, 39,8 %). CLEM (ESI, m/z): 290,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

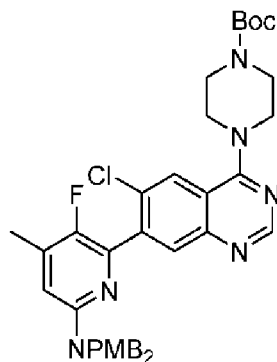
Etapla 3: 6-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina



Se agitó una solución de 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (633 mg, 2,18 mmol) en amoníaco (7 mol/l) en metanol (3,1 ml) a 45 °C durante 5 h. Se filtró el sólido para dar 136 mg de producto bruto de 6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI, m/z): 161,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de 6-cloro-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina (250 mg, 1,56 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6,0 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (60 % en masa) en aceite (75,0 mg, 1,87 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min, a continuación, se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (0,24 ml, 1,71 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con iPrOAc/hep) para dar 6-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (521 mg, 83,4 %). CLEM (ESI, m/z): 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

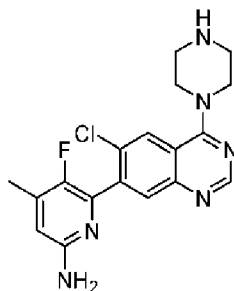
Etapla 4: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se degasificó una suspensión de 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-

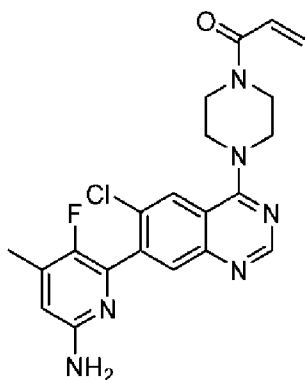
1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,527 mmol) 6-cloro-5-fluoro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (190,0 mg, 0,474 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (37,3 mg, 0,053 mmol) y fluoruro de potasio (92 mg, 1,58 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) y agua (1,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 125 °C durante 30 min. Se filtró la reacción a través de celite. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (145 mg, 38,6 %). CLEM (ESI, m/z): 657,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina



A una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,280 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,106 ml, 1,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se concentró la reacción y se diluyó en EtOAc. Se lavó la solución con NaHCO₃ sat. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo para dar 105 mg de producto bruto de 6-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI, m/z): 373,1 [M+H]⁺.

Etapas 6: 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

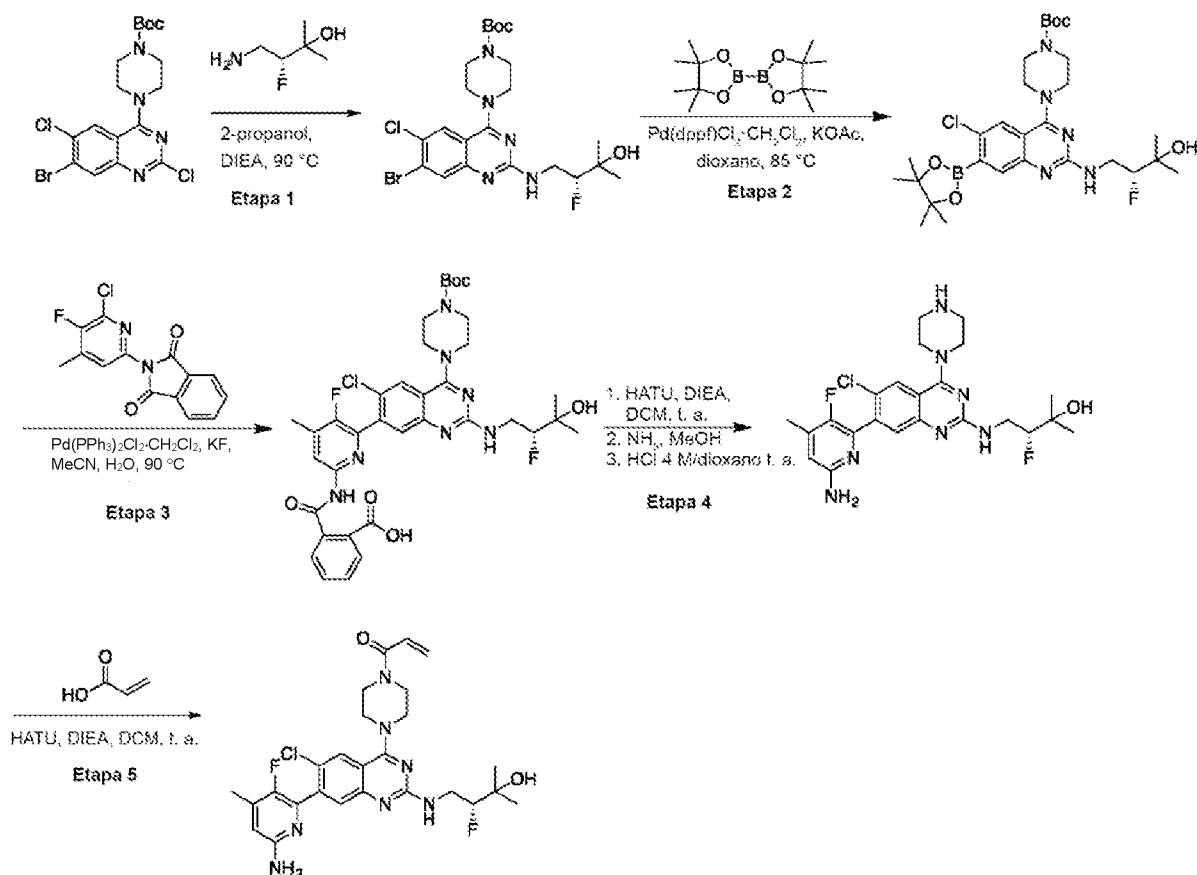


A una solución de 6-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina (210 mg, 0,563 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,82 mmol) en diclorometano (5,5 ml) se le añadió ácido acrílico 0,042 ml, 0,620 mmol) y HATU (328 mg, 0,845 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM), a continuación, se sometió a HPLC de fase inversa para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (54,1 mg, 20,7 %).

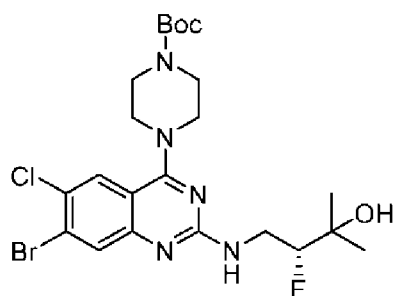
Ejemplo de referencia 11: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91-3,73 (m, 8H), 2,21 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 427,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 12: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

Se preparó el compuesto (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis:

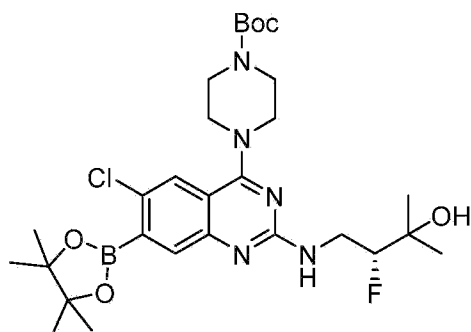


Etapa 1: (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



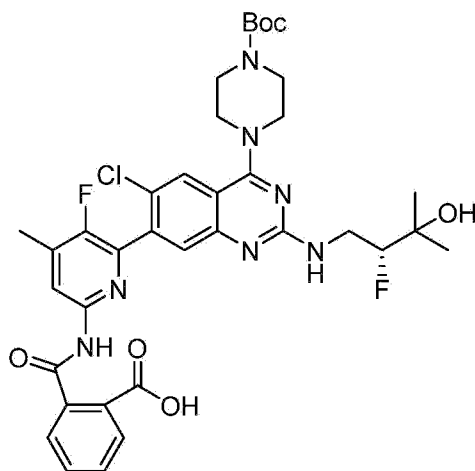
A una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 4**) (500 mg, 1,08 mmol) y clorhidrato de (3R)-4-amino-3-fluoro-2-metil-butan-2-ol (375 mg, 2,38 mmol) en 2-propanol (10,0 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (1,90 ml, 10,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 18 h. Se concentró la reacción y se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (558 mg, 94,3 %). CLEM (ESI, m/z): 548,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-4-(6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



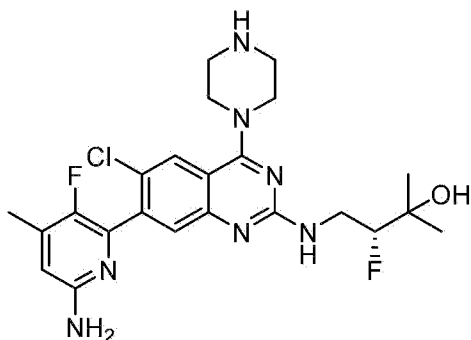
A una solución de (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,183 mmol) y bis(pinacolato)diboro (142 mg, 0,549 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml) se le añadió acetato de potasio (54 mg, 0,548 mmol) y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (9,0 mg, 0,0091 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción, a continuación, se agitó a 125 °C durante 1 h. Se filtró la reacción a través de celite y se concentró para dar 108 mg de producto bruto de (R)-4-(6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se usó el material bruto para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI, m/z): 595,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: ácido (R)-2-((6-(4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperacina-1-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)benzoico



Se desgasificó una solución de (R)-4-(6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (108 mg, 0,182 mmol), 2-(6-cloro-5-fluoro-4-metil-2-piridil)isoindolin-1,3-diona (74,0 mg, 0,255 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (13,0 mg, 0,0182 mmol) y fluoruro de potasio (42,0 mg, 0,727 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 125 °C durante 30 min. Se filtró la reacción a través de celite. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar ácido (R)-2-((6-(4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperacina-1-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)benzoico (38 mg, 28,2 %). CLEM (ESI, m/z): 741,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: (R)-4-((7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-2-il)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol

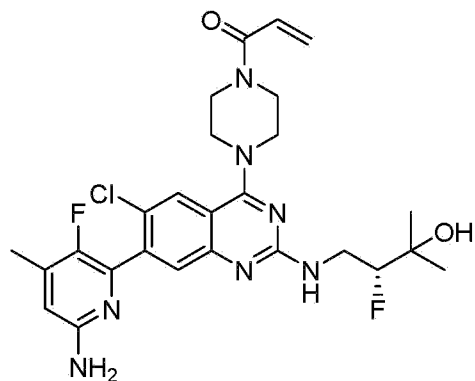


A una solución de ácido (R)-2-((6-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperacin-1-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-7-il)-5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)carbamoil)benzoico (270 mg, 0,365 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,80 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se le añadió HATU (212,0 mg, 0,547 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-[6-cloro-7-[6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fluoro-4-metil-2-piridinil]-2-[[2(R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil]amino]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (151 mg, 57,3 %). CLEM (ESI, m/z): 723,1 [M+H]⁺.

Se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-[6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fluoro-4-metil-2-piridinil]-2-[[2(R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil]amino]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 0,263 mmol) en amoníaco (7 mol/l) en metanol (1,90 ml, 13,2 mmol) a 45 °C durante 2 h. Se concentró la reacción y se transfirió el producto bruto a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 4-[7-(6-amino-3-fluoro-4-metil-2-piridinil)-6-cloro-2-[[2(R)-2-fluoro-3-hidroxi-3-metil-butil]amino]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (156 mg, 0,263 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l) en 1,4-dioxano (0,65 ml, 2,63 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 h. Se concentró la reacción para dar 129 mg de producto bruto (R)-4-((7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol. Se usó el producto bruto para la siguiente etapa sin purificación. CLEM (ESI, m/z): 493,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

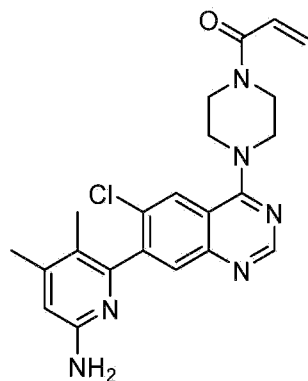


A una solución de (R)-4-((7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-3-fluoro-2-metilbutan-2-ol (129 mg, 0,262 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,31 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadió ácido acrílico (0,020 ml, 0,290 mmol) y HATU (153 mg, 0,393 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM), a continuación, se sometió a HPLC de fase inversa para dar (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2-((2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (25 mg, 17,3 %).

Ejemplo de referencia 12: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 58,3 Hz, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,73 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,90-3,59 (m, 10H), 2,19 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 3H), 1,20-1,09 (m, 6H). CLEM

(ESI, m/z): 526,2 [M+H]⁺.

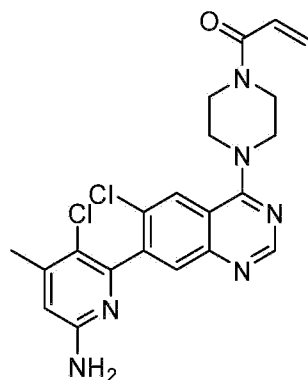
Ejemplo de referencia 13: 1-(4-(7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 11 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 12 se usó 4,5-dimetilpiridin-2-amina disponible comercialmente en lugar de 2-amino-5-fluoro-4-picolina como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 13: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,79-5,69 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 8H), 2,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H). CLEM (ESI, m/z): 423,1 [M+H]⁺.

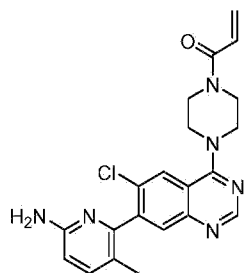
Ejemplo de referencia 14: 1-(4-(7-(6-amino-3-cloro-4-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



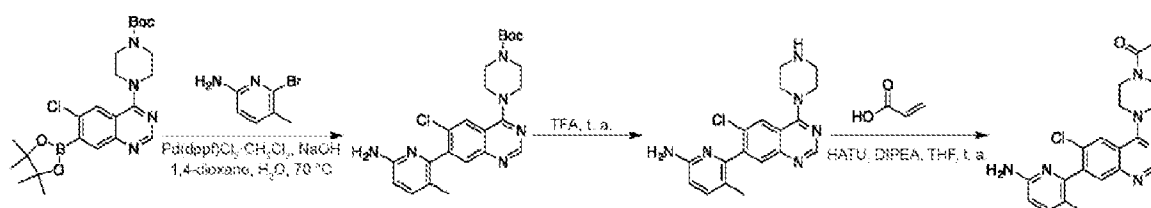
El procedimiento es igual que el ejemplo de referencia 11 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 13 se usó 2-amino-5-cloro-4-picolina disponible comercialmente en lugar de 2-amino-5-fluoro-4-picolina como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 14: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,23-6,14 (m, 3H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 39,2, 5,3 Hz, 8H), 2,28 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 443,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 15: 1-(4-(7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

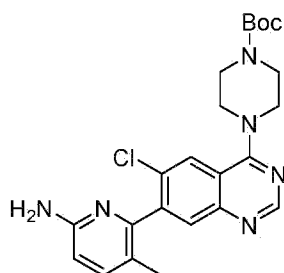


Vía de síntesis



5

Etapa 1: 4-(7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

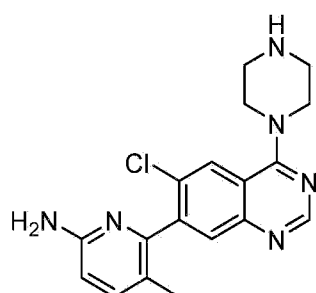


10

Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 5,2 mmol), 6-bromo-5-metilpiridin-2-amina (1 g, 5,3 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (432 mg, 0,52 mmol), hidróxido de sodio (430 mg, 10,75 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (2 ml) durante 2 h a 100 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 1,6 g (67 %) de 4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 3,5 mmol, rendimiento de un 67 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 455,2 [M+H]⁺.

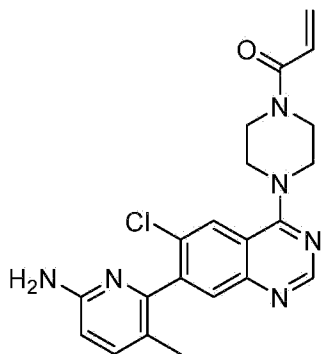
20

Etapa 2: 6-(6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-metilpiridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 3,29 mmol) y ácido trifluoroacético (1,12 g, 9,82 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 3 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 1,8 g (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-amina como un aceite marrón que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM (ESI, *m/z*): 355,1 [M+H]⁺.

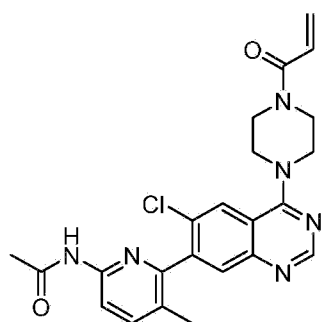
Etapas: 1-[4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



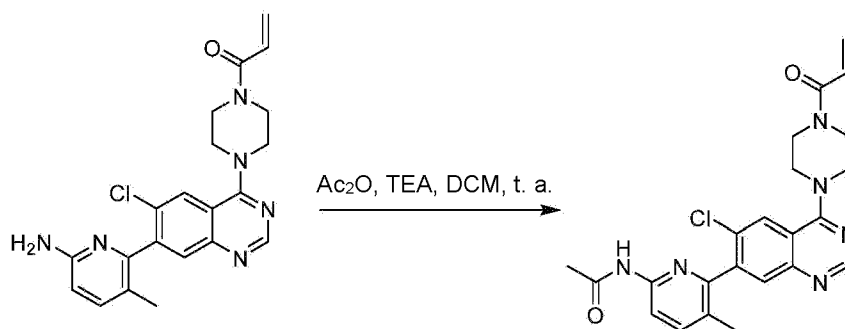
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-amina (600 mg, 1,69 mmol), ácido prop-2-enoico (140 mg, 1,94 mmol), HATU (1,3 g, 3,41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (877 mg, 6,78 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 2 h a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (5 ml), se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera (3x10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aisló adicionalmente el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones de columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: MtBE (NH₃ 10 mM - metanol)--HPLC, fase móvil B: metanol --HPLC; caudal: 20 ml/min; gradiente: de 15 B a 15 B en 27 min; 220/254 nm; TR1: 17,672; TR2: 23,294 para dar 1-[4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (20,2 mg, 0,048 mmol, rendimiento de un 3 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 409,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 15: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 2,00 (s, 3H).

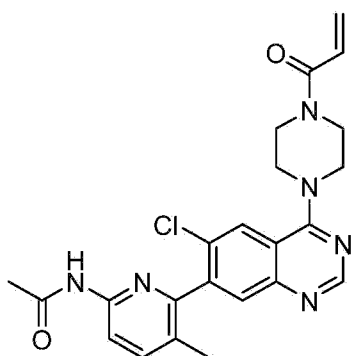
Ejemplo de referencia 16: N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacina-1-il]quinazolin-7-il]-5-etilpiridin-2-il)acetamida



Vía de síntesis



Etapla 1: N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-il)acetamida



5

Se agitó una solución de 1-[4-[7-(6-amino-3-metilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (300 mg, 0,73 mmol), acetato de etilo (112 mg, 1,09 mmol), trietilamina (221 mg, 2,18 mmol) en diclorometano (20 ml) durante 9 h a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (5 ml), se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con salmuera (3x10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aisló adicionalmente el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones de columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: MtBE (NH₃ 10 mM - metanol)-HPLC, fase móvil B: metanol -HPLC; caudal: 20 ml/min; gradiente: de 15 B a 15 B en 27 min; 220/254 nm; TR1: 17,672; TR2: 23,294 para dar N-(6-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]-5-metilpiridin-2-il)acetamida (10,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento de un 3 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 451,2 [M+H]⁺.

10

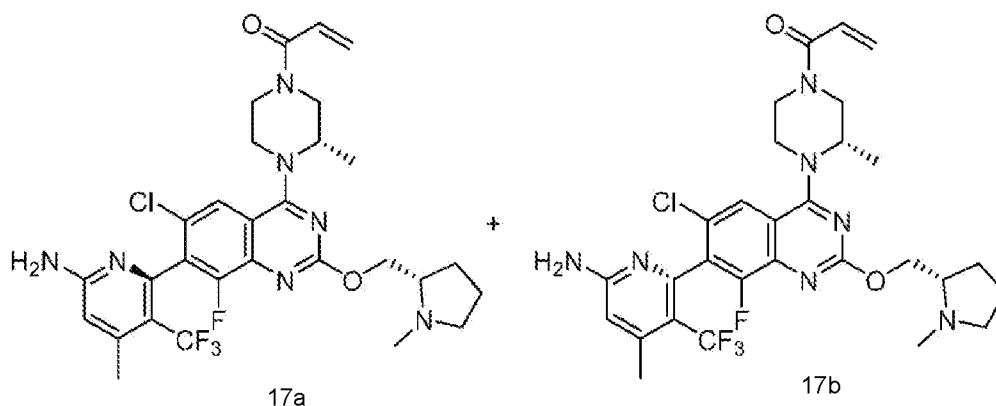
15

Ejemplo de referencia 16: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 14,4, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

20

Ejemplos 17a y 17b: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (**ejemplo 17a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (**ejemplo 17b**)

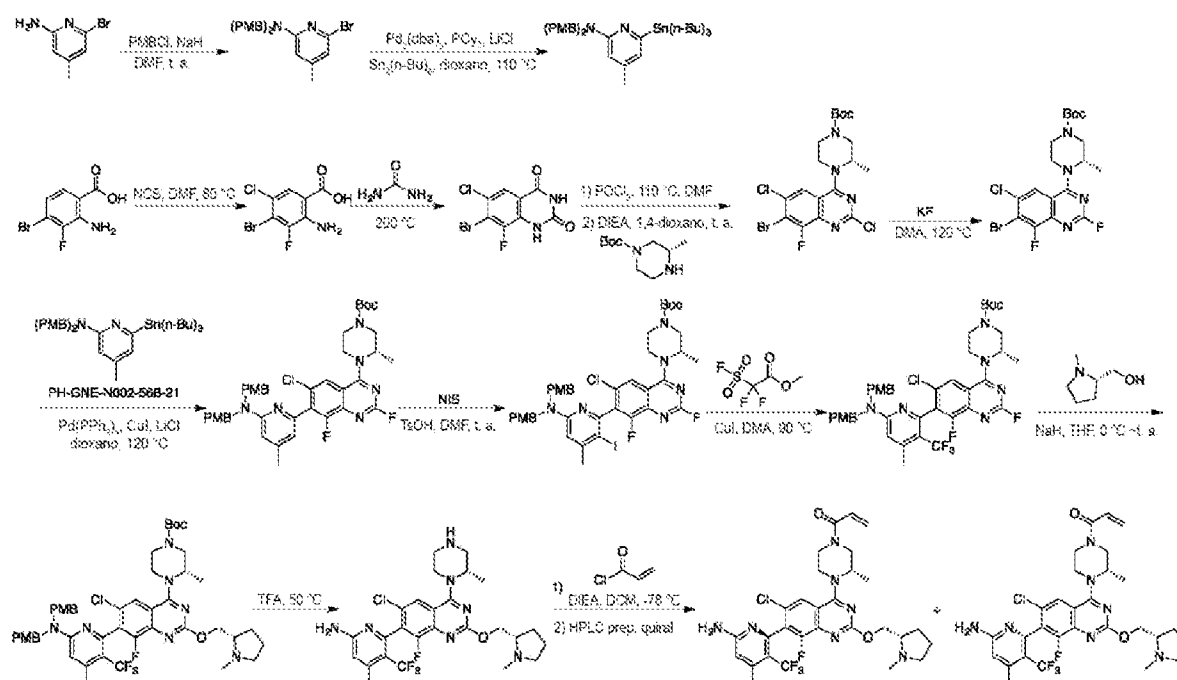
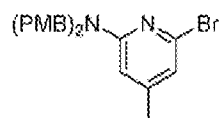
25



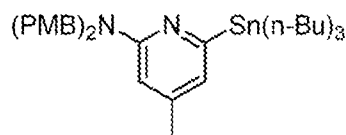
17a

17b

Vía de síntesis

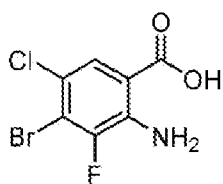
5 Etapas 1: 6-bromo-*N,N*-bis(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2-amina

10 A una solución de 6-bromo-4-metilpiridin-2-amina (30,0 g, 160 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) se le añadió lentamente hidruro de sodio (19,0 g, 792 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (56,0 g, 359 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se desactivó el sistema de reacción con solución saturada de cloruro de amonio (500 ml) y se diluyó con acetato de etilo (2,5 l). Se lavó la mezcla con salmuera (5x500 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se secó con Na₂SO₄, se evaporó a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (15 %) para dar 6-bromo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (60 g, 140 mmol, rendimiento de un 87,5 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, *m/z*): 427,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestannil-piridin-2-amina

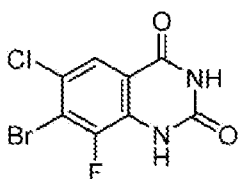
20 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 6-bromo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-piridin-2-amina (35,0 g, 82 mmol), hexabutildiestañio (143,0 g, 247 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (7,53 g, 8,2 mmol), triclorohexilfosfina (4,6 g, 16,4 mmol) y cloruro de litio (17,3 g, 412 mmol) en 1,4-dioxano (220 ml) a 110 °C durante 5 horas. Después de haberse completado, se concentró el sistema de reacción a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestannil-piridin-2-amina (45 g, 71 mmol, rendimiento de un 86,2 %) como un aceite rojo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 639,3 [M+H]⁺.

30 Etapas 3: ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluoro-benzoico



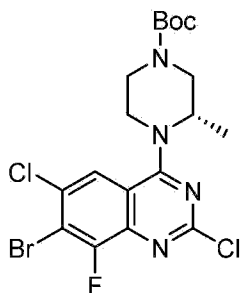
Se agitó una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-benzoico (100,0 g, 427 mmol) y *N*-clorosuccinimida (66,0 g, 494 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) a 80 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se vertió el sistema en agua (2,0 l), precipitaron una gran cantidad de sólidos. A continuación, se recogieron los sólidos después de haberse filtrado. Se lavaron los sólidos con agua caliente (1 l). A continuación, se secaron los sólidos bajo una lámpara de infrarrojos para dar ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluoro-benzoico (100 g, 373 mmol, rendimiento de un 87,2 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, *m/z*): 265,9 [M-H]⁺.

Etapas 4: 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



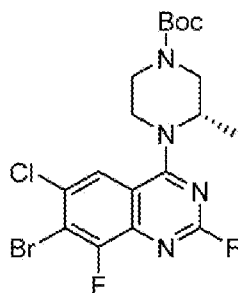
Se agitó una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluoro-benzoico (120,0 g, 447 mmol) en urea (806,0 g, 13,4 mol) a 200 °C durante 1,5 horas. Después de haberse completado, se enfrió el sistema de reacción a 80 °C y se añadió agua (1,5 l) al sistema con agitación durante 20 min. Después de haberse filtrado, se recogieron los sólidos y se lavaron con agua caliente (1 l). A continuación, se secaron los sólidos bajo una lámpara de infrarrojos para dar 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (120 g, 409 mmol, rendimiento de un 91,5 %) como un sólido marrón claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 290,9 [M-H]⁺.

Etapas 5: (3S)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



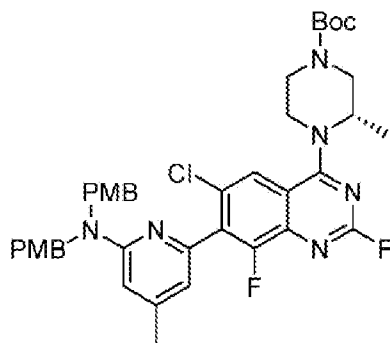
Se agitó una solución de 7-bromo-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-2,4-diol (65,0 g, 222 mmol) y DMF (500,0 mg, 6,85 mmol) en POCl₃ (1,0 l) a 110 °C durante 60 horas. Después de que el material de partida estuviera completamente, se concentró a vacío la mezcla resultante. A continuación, se añadió 1,4-dioxano (1,0 l), *N,N*-diisopropiletilamina (286,0 g, 2217 mmol) y (3S)-3-metil-1-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (90,0 g, 449 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20 %) para dar (3S)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (65 g, 132 mmol, rendimiento de un 59,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 493,0 [M+H]⁺.

Etapas 6: (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



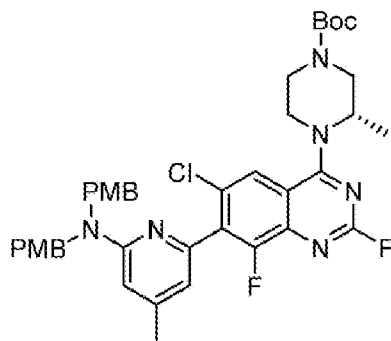
Se agitó una mezcla de (3S)-4-(7-bromo-2,6-dichloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,0 g, 61 mmol) y fluoruro de potasio (71,0 g, 1224 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (300 ml) a 120 °C durante 18 horas. Después de haberse completado, se enfrió el sistema de reacción a temperatura ambiente. A continuación, se añadió acetato de etilo (1,5 l) al sistema y se lavó la mezcla con agua (3x500 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20 %) para dar (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23 g, 48 mmol, rendimiento de un 79,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 477,0 $[M+H]^+$.

Etapa 7: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (23,0 g, 48 mmol), *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributylestannil-piridin-2-amina (62,0 g, 97 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (11,2 g, 9,7 mmol), yoduro cuproso (2,8 g, 15 mmol) y cloruro de litio (5,0 g, 119 mmol) en 1,4-dioxano (320 ml) a 120 °C durante 16 horas. Después de haberse completado, se diluyó el sistema de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (30 %) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,5 g, 25 mmol, rendimiento de un 51,6 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 745,3 $[M+H]^+$.

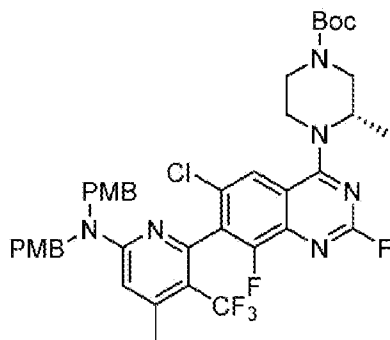
Etapa 8: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-

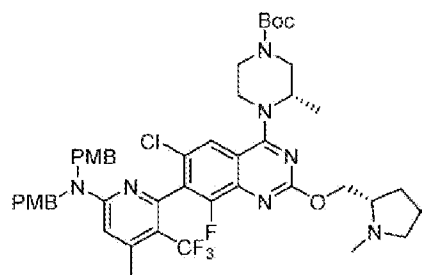
4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,5 g, 25 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (171,0 mg, 0,99 mmol) y *N*-yodosuccinimida (28,0 g, 125 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (350 ml) a 25 °C durante 5 horas. Después de haberse completado, se diluyó el sistema de reacción con acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (4x350 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (25 %) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16 g, 18,4 mmol, rendimiento de un 74 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 871,2 [M+H]⁺.

Etapla 9: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



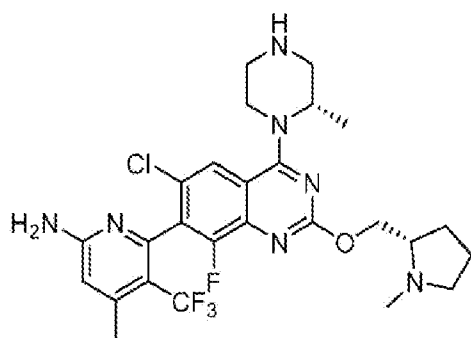
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (16,0 g, 18,4 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (88,3 g, 460 mmol) y yoduro cuproso (42,0 g, 221 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (400 ml) a 90 °C durante 18 horas. Después de haberse completado, se diluyó el sistema de reacción con acetato de etilo (2,0 l) y se lavó con salmuera (4x350 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (30 %) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,2 g, 15 mmol, rendimiento de un 81,7 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 813,3 [M+H]⁺.

Etapla 10: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



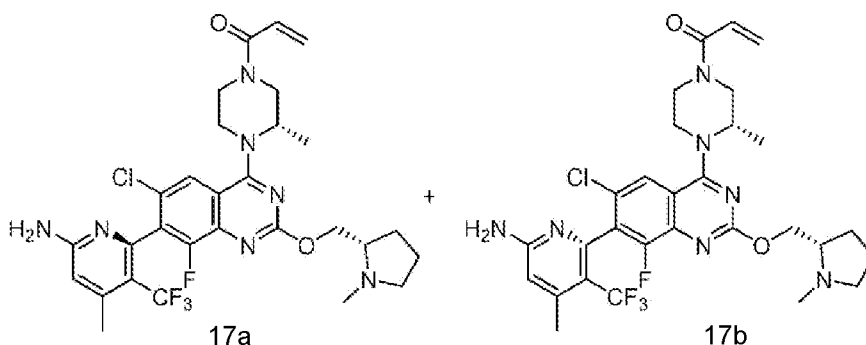
A una solución de (S)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (4,32 g, 37,5 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió lentamente hidruro de sodio (2,1 g, 87,5 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h a 25 °C. A continuación, se añadió (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,2 g, 15 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de haberse completado, se desactivó el sistema de reacción con metanol (50 ml). A continuación, se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (6/94) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,6 g, 9,5 mmol, rendimiento de un 63,1 %) como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 908,4 [M+H]⁺.

Etapla 11: 6-(6-cloro-8-fluoro-4-(((S)-2-metilpiperacin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,6 g, 9,5 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml) a 50 °C durante 4 horas. Después de haberse completado, se concentró el sistema de reacción a vacío. Se disolvió el residuo con diclorometano (50 ml) y se ajustó el pH a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. Después de haberse concentrado a vacío, se purificó el residuo por una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: ACN, % de B (5 %~ 40 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 6-(6-cloro-8-fluoro-4-(((S)-2-metilpiperacin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,5 g, 6,17 mmol, rendimiento de un 65,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 568,2 [M+H]⁺.

Etapa 12: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 17a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 17b**)



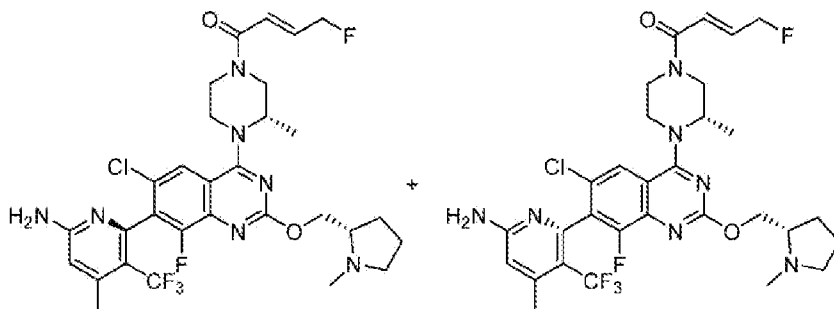
A una solución de 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacin-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,5 g, 4,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,9 g, 22,5 mmol) en diclorometano (120 ml) se le añadió cloruro de acrililo (359,0 mg, 3,97 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 25 min. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: ACN, % de B (5 %~ 60 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridinil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,3 g, 2,09 mmol, rendimiento de un 47,5 %) como un sólido marrón. Se separó la mezcla de diastereoisómeros por HPLC prep. quiral con la siguiente condición: columna, CHIRALPAK IC-3 de 0,46*5 cm, 3 um; fase móvil, (hex:diclorometano=3:1) (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; detector, 254 nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C para dar 657,7 mg de 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 17a**) como un sólido blanco y 352,1 mg de 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 17b**) como un sólido blanco.

Ejemplo 17a: CL-EM: (ESI, *m/z*): 622,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,64 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,78-4,40 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 2H), 3,31-2,98 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,36-1,34 (m, 3H).

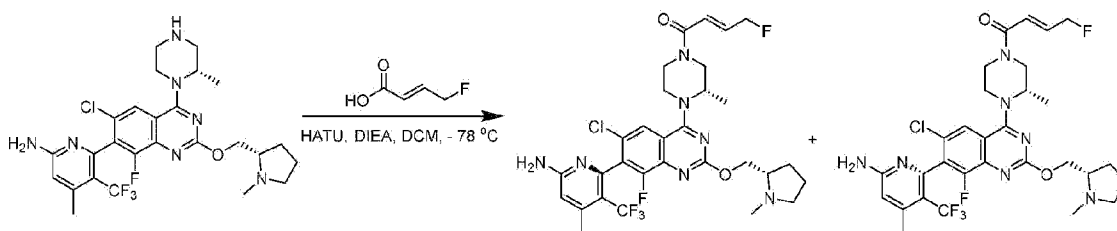
Ejemplo 17b: CL-EM: (ESI, *m/z*): 622,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,63 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H),

4,50-4,40 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 3H).

Ejemplos de referencia 18a y 18b: (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona y (E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona



Vía de síntesis

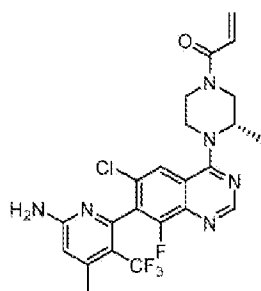


A una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 0,88 mmol), HATU (401 mg, 1,06 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (228 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió ácido (E)-4-fluorobut-2-enoico (100 mg, 3,97 mmol) a 25 °C y se agitó la solución de mezcla durante 0,5 h. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una cromatografía de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: ACN, % de B (5 %~ 60 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar una mezcla de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona y (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona (130 mg, 0,20 mmol, rendimiento de un 23 %) como un sólido blanco. Se separó la mezcla de diastereoisómeros por HPLC prep. quiral con la siguiente condición: columna: CHIRAL Cellulose-SB, tamaño de columna: 0,46*10 cm; 3 um, fase móvil hex:EtOH=50:50, flujo: 1,0 ml/min, temperatura: 25 °C para dar 32 mg de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco y 29,9 mg de (E)-1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-fluorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 18a: CL-EM: (ESI, *m/z*): 654,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 4,19-3,94 (m, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,43-3,07 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, *J*=16,4, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,27 (t, *J*=6,8 Hz, 3H).

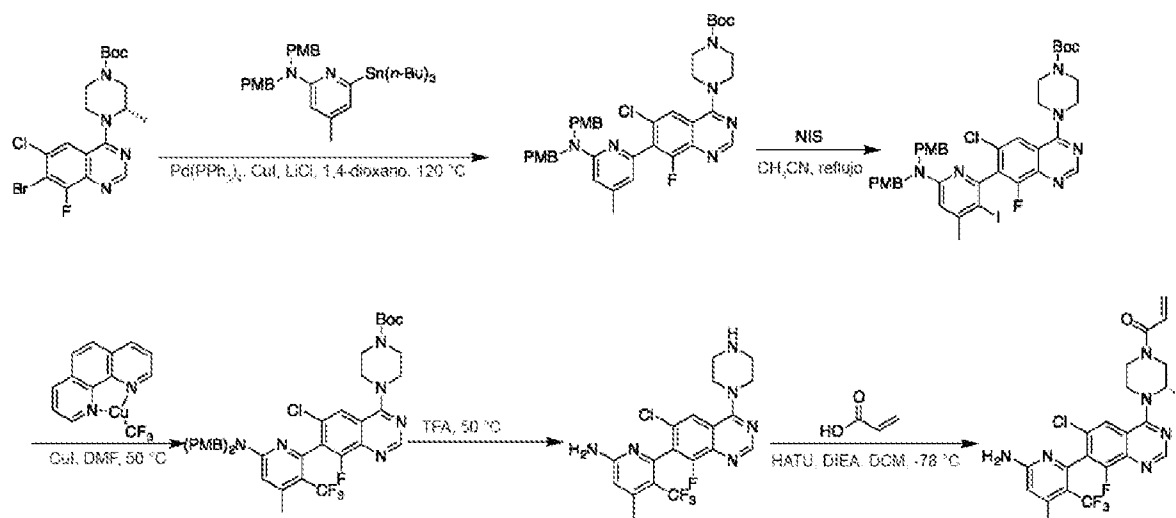
Ejemplo de referencia 18b: CL-EM: (ESI, *m/z*): 654,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,20-3,93 (m, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,51-3,09 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, *J*=16,4, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,30 (t, *J*=8,0 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 19: 1-((3S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



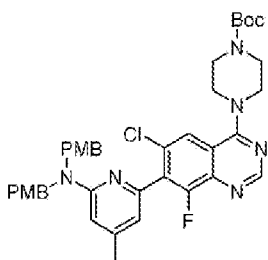
Vía de síntesis

5



Etapa 1: 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

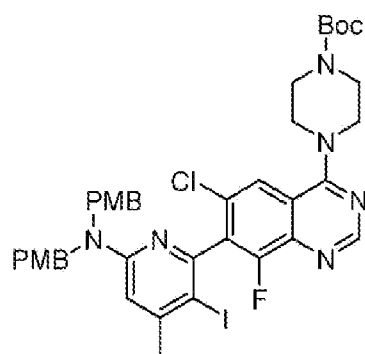
10



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de *N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-4-metil-6-tributilestannil-piridin-2-amina (4,0 g, 6,27 mmol) y 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,31 g, 5,02 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,72 g, 0,63 mmol), cloruro de litio (0,66 g, 15,69 mmol) y yoduro cuproso (0,12 g, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 120 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentraron las capas orgánicas a vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 1,54 mmol, rendimiento de un 24,6 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 713,3 [*M*+*H*]⁺.

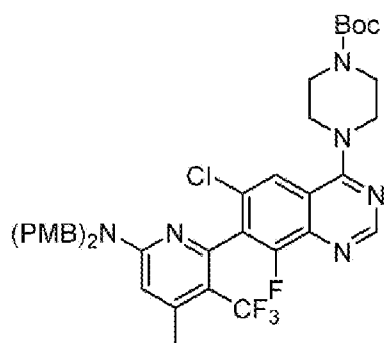
Etapa 2: (3*S*)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25



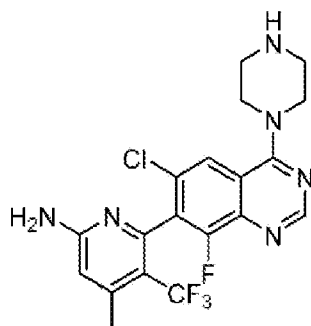
Se agitó una solución de 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 3 mmol) y *N*-yodosuccinimida (1 g, 3,00 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 50 °C durante 4 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g, 1,55 mmol, rendimiento de un 656,5 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 839,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



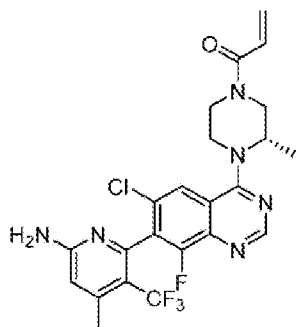
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,12 mmol), (1,10-fenantrolina)(trifluorometil)cobre(I) (0,73 g, 2,34 mmol) y yoduro cuproso (0,45 g, 2,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 50 °C durante 5 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4x350 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,075 mmol, rendimiento de un 64,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 781,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,1 g, 0,13 mmol) en ácido trifluoroacético (5,0 ml) a 50 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/9) para dar 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (40 mg, 0,08 mmol, rendimiento de un 69,9 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 441,1 [M+H]⁺.

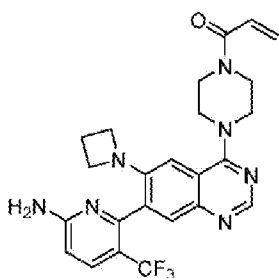
Etapas 5: 1-[(3S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



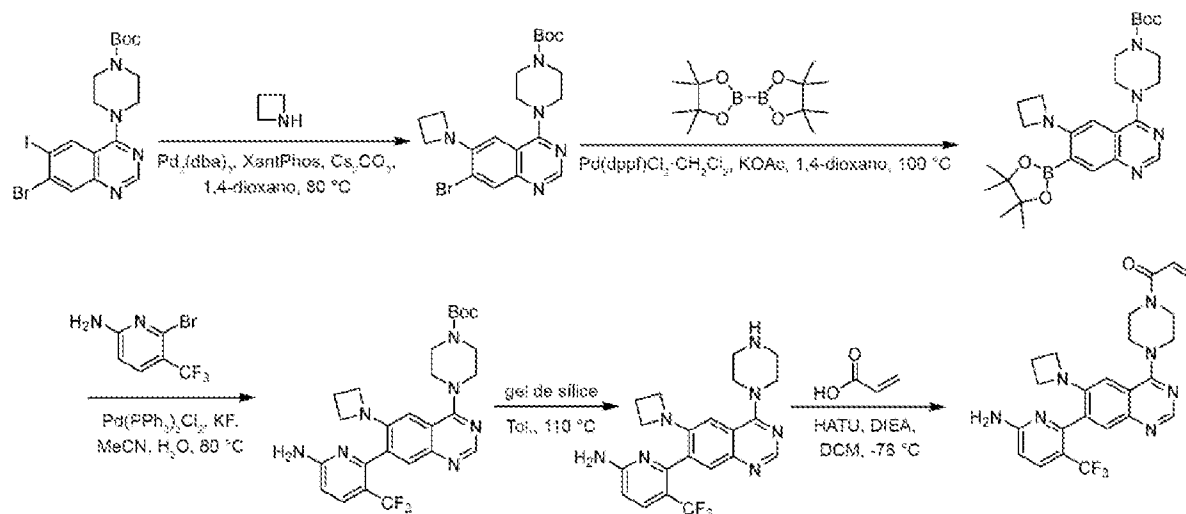
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,04 g, 0,09 mmol) y HATU (0,07 g, 0,18 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,03 g, 0,26 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió ácido acrílico (0,01 g, 0,13 mmol) y se agitó a -78 °C durante 4 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aisló adicionalmente el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones de columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: MtBE (NH₃ 10 mM - metanol)--HPLC, fase móvil B: metanol --HPLC; caudal: 20 ml/min; gradiente: de 15 B a 15 B en 27 min; 220/254 nm; TR1: 17,672; TR2: 23,294 para dar 1-[(3S)-4-(7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)-3-metil-piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (10 mg, 0,019 mmol, rendimiento de un 22,3 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 509,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 19: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,67 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,20-4,02 (m, 1H), 3,80-3,52 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).

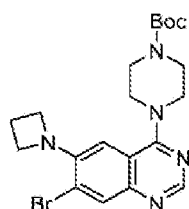
Ejemplo de referencia 20: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(acetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

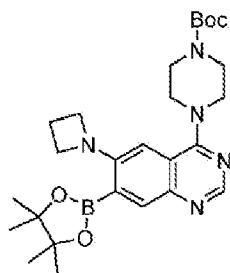


Etapla 1: 4-[6-(acetidin-1-il)-7-bromo-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



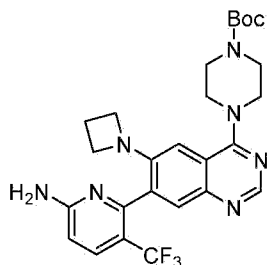
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-yodo-quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,5 g, 10,59 mmol), acetidina (1,2 g, 21,19 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (609,15 mg, 1,06 mmol), XantPhos (1,22 g, 2,12 mmol) y carbonato de cesio (6,9 g, 21,19 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (45/55) para dar 4-[6-(acetidin-1-il)-7-bromo-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,24 mmol, rendimiento de un 21,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 448,1 [M+H]⁺.

Etapla 2: 4-[6-(acetidin-1-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



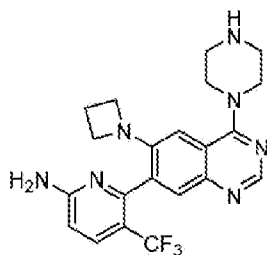
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-(acetidin-1-il)-7-bromo-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,23 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,66 g, 22,3 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloruro de paladio(II)-dichlorometano (182,0 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (437,15 mg, 4,46 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a 80 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con diclorometano (100 ml). Después de haberse filtrado, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo con éter de petróleo (100 ml). Después de haberse filtrado, se purificó la torta de filtro por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 4-[6-(acetidin-1-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,01 mmol, rendimiento de un 45,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 496,3 [M+H]⁺.

Etapla 3: 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(acetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



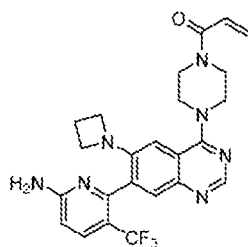
5 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-(acetidin-1-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 1,01 mmol), 6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (243,24 mg, 1,01 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (70,85 mg, 0,10 mmol) y fluoruro de potasio (117,07 mg, 2,02 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de haberse
10 completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3/97) para dar 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(acetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,53 mmol, rendimiento de un 52,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 530,2 [M+H]⁺.

15 Etapla 4: 6-[6-(acetidin-1-il)-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



20 Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(acetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,38 mmol) y gel de sílice (1,0 g) en tolueno (20 ml) a 110 °C durante 12 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/9) para dar 6-[6-(acetidin-1-il)-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,35 mmol, rendimiento de un 92,5 %) como un sólido
25 amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 430,2 [M+H]⁺.

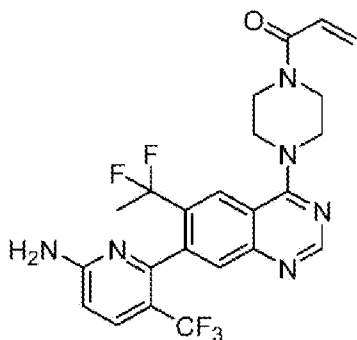
Etapla 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(acetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



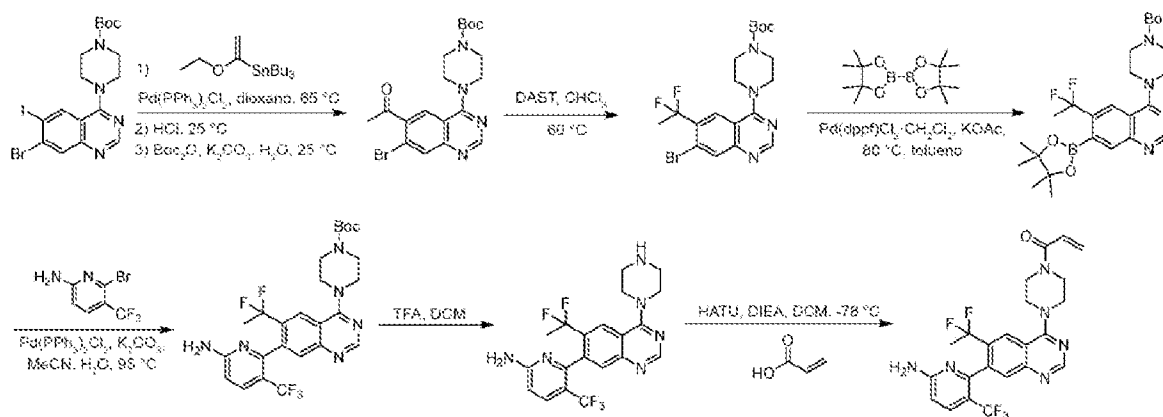
30 Se agitó una solución de 6-[6-(acetidin-1-il)-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150,0 mg, 0,35 mmol), ácido acrílico (25,17 mg, 0,35 mmol), HATU (159,37 mg, 0,42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 1 h. Después de haberse completado, se diluyó la solución con diclorometano y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de fase inversa eluyendo con
35 acetonitrilo/agua (1/1) para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(acetidin-1-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (5,9 mg, rendimiento de un 3,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 484,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 20: RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,50 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,30 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,83 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 8H), 3,78-3,61 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 2H).

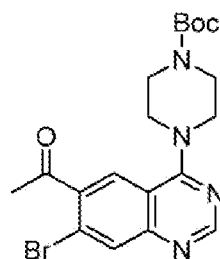
5 **Ejemplo de referencia 21:** 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



10 Vía de síntesis

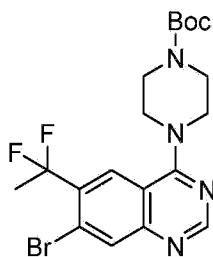


Etapas 1: 4-(6-acetil-7-bromoquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



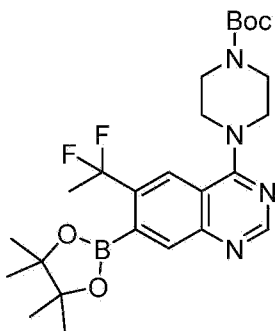
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-yodoquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,8 g, 3,47 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (2,5 g, 6,93 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (243,4 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 65 °C durante 30 horas. Después de haberse completado, se añadió ácido clorhídrico (40 ml, 2 M) a la solución a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se concentró el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo con agua (40 ml), y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 9 con carbonato de potasio. A continuación, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,67 g, 7,61 mmol) y se agitó la solución a 25 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se extrajo la solución con acetato de etilo (100 ml) y se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (1:1) para dar 4-(6-acetil-7-bromoquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,30 mmol, rendimiento de un 66,3 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 435,1, 437,1 [M+H]⁺.

Etapla 2: 4-[7-bromo-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



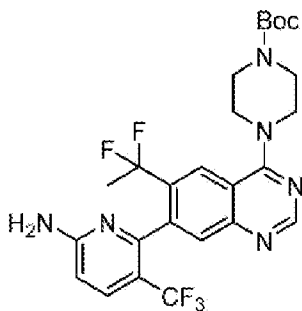
- 5 Se agitó una solución de 4-(6-acetil-7-bromoquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 2,8 mmol), trifluoruro de dietilaminoazufre (3,6 ml, 27,6 mmol) en cloroformo (30 ml) a 25 °C durante 36 horas. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (5 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (5/1) para dar 4-[7-bromo-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (570 mg, 1,2 mmol, rendimiento de un 45,2 %) como un sólido marrón claro.
- 10 CL-EM: (ESI, m/z): 457,1, 459,1 [M+H]⁺.

Etapla 3: 4-[6-(1,1-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 15 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[7-bromo-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (550,0 mg, 1,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,5 g, 6,0 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (88,0 mg, 0,1 mmol), acetato de potasio (353,6 mg, 3,6 mmol) en tolueno
- 20 (20,0 ml) a 95 °C durante 4 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (4/1) para dar 4-[6-(1,1-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350,0 mg, 0,7 mmol, rendimiento de un 57,7 %) como un aceite amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 505,3 [M+H]⁺.

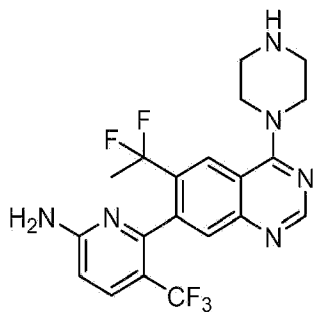
- 25 Etapla 4: 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 30 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-(1,1-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

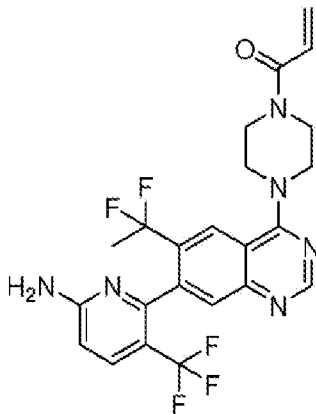
il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350,0 mg, 0,7 mmol), 6-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (167,2 mg, 0,7 mmol), carbonato de potasio (287,3 mg, 2,1 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (48,7 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (2 ml) durante 4 h a 95 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por fase inversa con acetonitrilo/agua (6:1) para dar 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (170 mg, 0,3 mmol, rendimiento de un 45,5 %) como un aceite marrón claro. CL-EM: (ESI, m/z): 539,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-[6-(1,1-difluoroetil)-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160,0 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) a 25 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío para dar 6-[6-(1,1-difluoroetil)-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (170 mg de producto bruto) como un aceite marrón claro que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 439,2 [M+H]⁺.

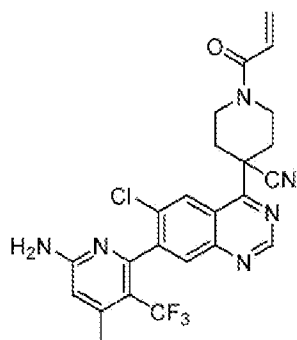
Etapas 6: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



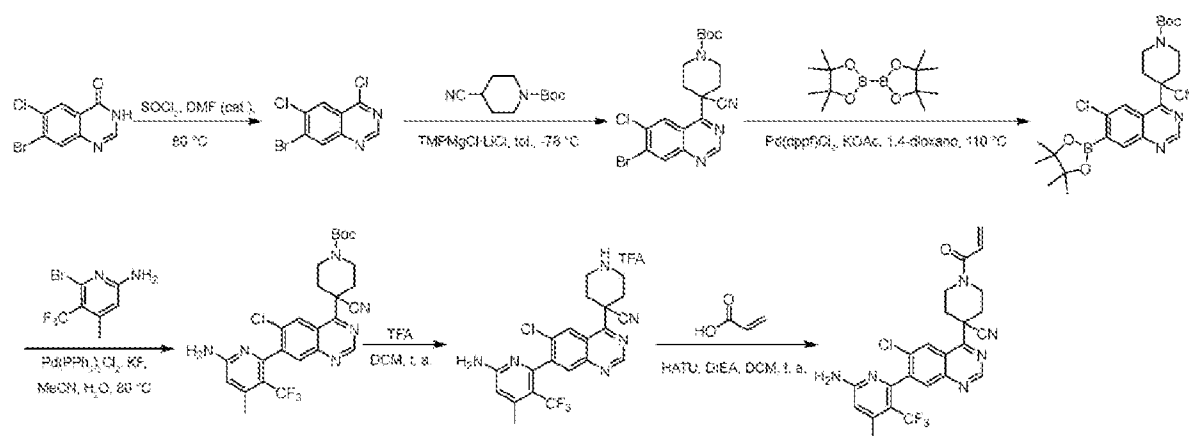
Se agitó una solución de (6-[6-(1,1-difluoroetil)-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (160,0 mg, 0,4 mmol), HATU (346,9 mg, 0,9 mmol), ácido acrílico (52,6 mg, 0,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (235,4 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 1,0 h. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (5 ml). Se extrajo la solución resultante con diclorometano (3x20 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (6/1) para dar 100 mg de producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar 1-[4-(7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-(1,1-difluoroetil)quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (22,1 mg, 0,04 mmol, rendimiento de un 12,3 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, m/z): 493,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 21: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,02 (dd, *J* = 19,2, 18,4 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 22: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo

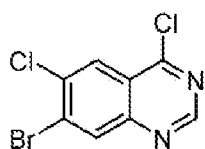


Vía de síntesis



5

Etapas 1: 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina

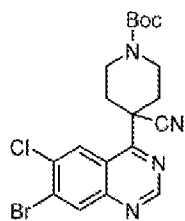


10

Se agitó una solución de 7-bromo-6-cloro-3H-quinazolin-4-ona (50 g, 38,5 mmol), *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) en cloruro de tionilo (500 ml, 192,7 mmol) a 80 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 7-bromo-4,6-dicloro-quinazolina (26 g, rendimiento de un 98 %) como un sólido blanco.

15

Etapas 2: 7 4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

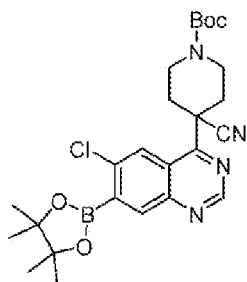


20

Bajo nitrógeno, a una solución de 1-Boc-4-cianopiperidina (18,9 g, 90,0 mmol) y 7-bromo-4,6-dicloro-quinazolina (5,0 g, 18,0 mmol) en tolueno seco (100 ml) se le añadió TMPMgCl LiCl (54,0 ml, 54,0 mmol, 1,0 M en THF) a -78 °C durante 0,5 h. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio

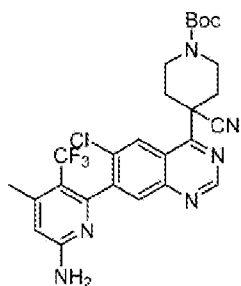
anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar el producto bruto. A continuación, se repurificó el material bruto por cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (7/3) para dar 4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 3,5 mmol, rendimiento de un 19,7 %). CL-EM: (ESI, m/z): 451,0 [M+H]⁺.

Etapas 3: 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



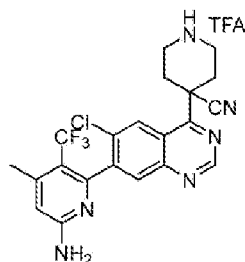
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,8 g, 11,1 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (310,4 mg, 0,4 mmol) y acetato de potasio (650,8 mg, 6,6 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a 110 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (7/3) para dar 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,6 mmol, rendimiento de un 27,2 %) como un sólido blanquecino, CL-EM: (ESI, m/z): 499,2 [M+H]⁺.

Etapas 4: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



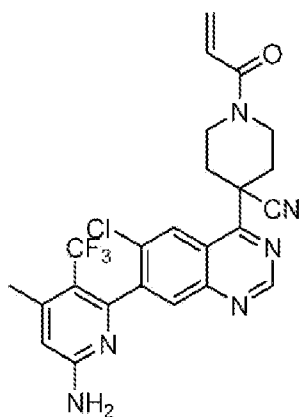
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,48 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (134,7 mg, 0,5 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (33,7 mg, 0,05 mmol), fluoruro de potasio (83,5 mg, 1,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) a 80 °C durante 1 hora. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para dar 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,26 mmol, rendimiento de un 53,3 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 547,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-4-ciano-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (140,0 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 25 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío para dar 150 mg de producto bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 447,1 [M+H]⁺.

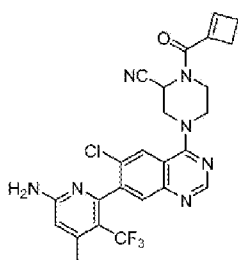
Etapas 6: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo



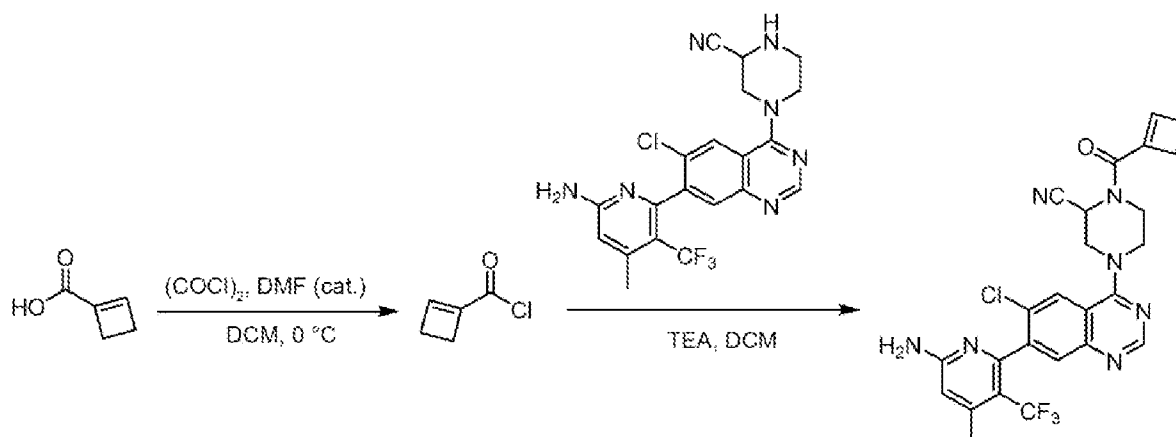
Se agitó una solución de ácido acrílico (32,3 mg, 0,5 mmol), HATU (85,1 mg, 0,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (86,6 mg, 0,7 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il)piperidin-4-carbonitrilo en diclorometano (5 ml) a 25 °C durante 20 min. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x30 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (1/49) para dar un producto bruto. A continuación, se purificó el material bruto por fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (6/1) para dar 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperidin-4-carbonitrilo (2,1 mg, 0,0042 mmol, rendimiento de un 1,9 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 501,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 22 RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H).

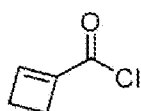
Ejemplo de referencia 23: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperacina-2-carbonitrilo



Vía de síntesis

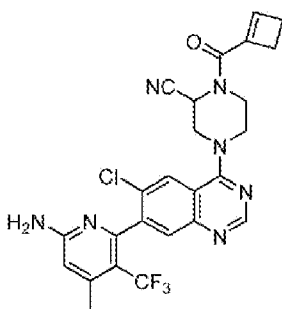


Etapa 1: cloruro de ciclobuten-1-carbonilo



Se agitó una solución de ácido ciclobuten-1-carboxílico (300,0 mg, 3,1 mmol), *N,N*-dimetilformamida (22,3 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió cloruro de ácido oxálico (582,3 mg, 4,6 mmol) y se agitó a 0 °C durante 3 h. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío para dar 350 mg de producto bruto que se usó directamente para la siguiente etapa.

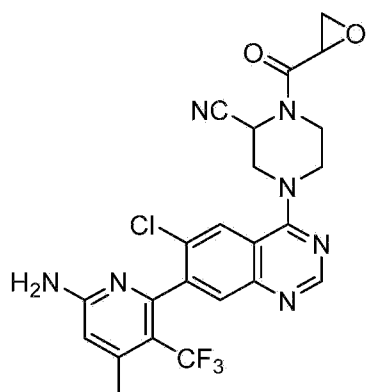
Etapa 2: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperacin-2-carbonitrilo



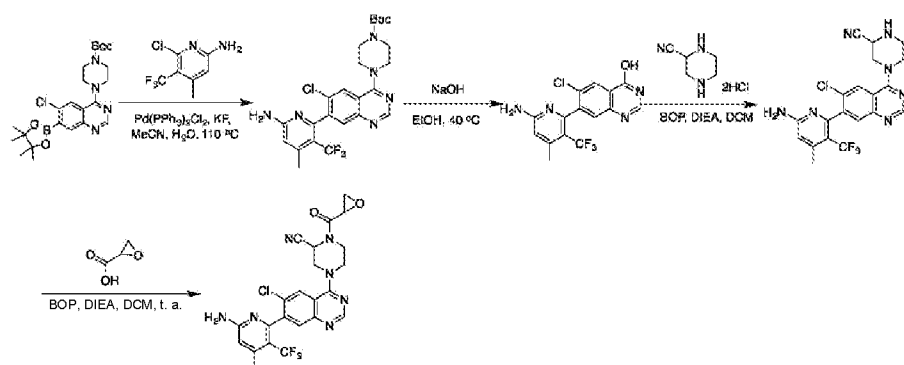
Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-2-carbonitrilo (150,0 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (507,4 mg, 5,0 mmol) en diclorometano (25 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió cloruro de ciclobuten-1-carbonilo (195,2 mg, producto bruto) y se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se desactivó la reacción con metanol. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Shield RP18 OBD de 30*150 mm, 5 µm; fase A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase B: ACN. Caudal: 60 ml/min, TR: 6,15 min, para dar 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(ciclobuten-1-carbonil)piperacin-2-carbonitrilo (50,6 mg, 0,0958 mmol, rendimiento de un 28,6 %) como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 528,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 23 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,47 (dd, $J = 13,8, 7,8$ Hz, 2H), 4,28 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,40 (t, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,32-3,14 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 24: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(oxirano-2-carbonil)piperacin-2-carbonitrilo

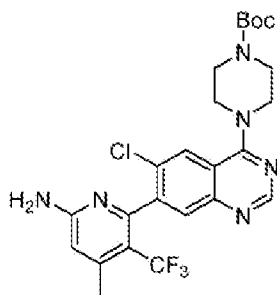


Vía de síntesis



5

Etapla 1: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

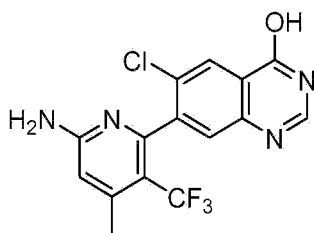


10

Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,3 g, 9,0 mmol), 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,5 g, 7,2 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (504,1 mg, 0,7 mmol), fluoruro de potasio (1,6 g, 26,9 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y agua (1,5 ml) a 100 °C durante 18 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (10/1) para dar 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 5,4 mmol, rendimiento de un 59,8 %) como un sólido marrón claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 523,2 [M+H]⁺.

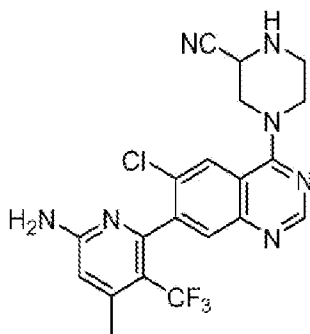
20

Etapla 2: 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-ol



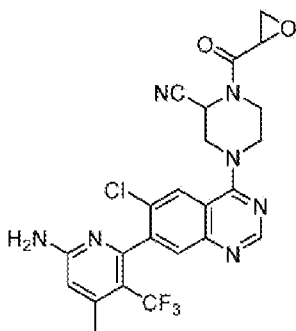
Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 4,8 mmol), hidróxido de sodio (573,7 mg, 14,3 mmol) en etanol (30 ml) y agua (10 ml) a 40 °C durante 16 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-ol (1,5 g, 4,2 mmol, rendimiento de un 88,5 %) como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 355,0 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-2-carbonitrilo



Se agitó una solución de diclorhidrato de piperacina-2-carbonitrilo (3,6 mg, 19,7 mmol), 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-ol (1,4 g, 4,0 mmol), BOP (1,0 g, 23,7 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,1 g, 39,5 mmol) en diclorometano (50 ml) a 25 °C durante 18 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-2-carbonitrilo (950 mg, 2,1 mmol, rendimiento de un 53,7 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 448,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-1-(oxirano-2-carbonil)piperacina-2-carbonitrilo

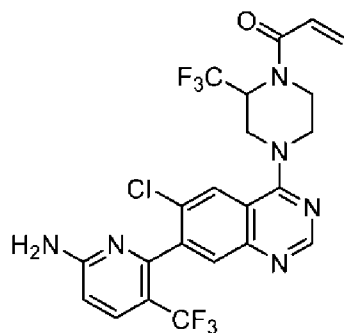


Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-2-carbonitrilo (300,0 mg, 0,7 mmol), ácido oxirano-2-carboxílico (88,5 mg, 1,0 mmol), BOP (592,6 mg, 1,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (432,1 mg, 3,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 25 °C durante 24 horas. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 220 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua/ NH_4HCO_3 al 0,05 %, fase móvil B: ACN; (condiciones); detector, UV a 254 nm. 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-

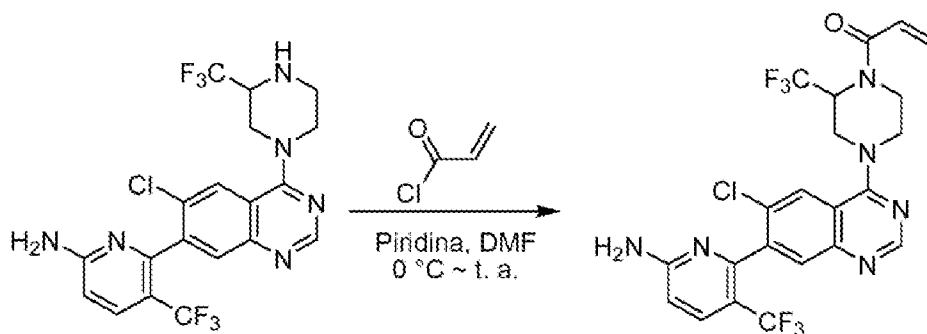
quinazolin-4-il]-1-(oxirano-2-carbonil)piperacin-2-carbonitrilo (10,6 mg, 0,02 mmol, rendimiento de un 3,1 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 518,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 24: RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8,90 (s, 1H), 8,21-8,09 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,47-4,21 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,73 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,59-3,09 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

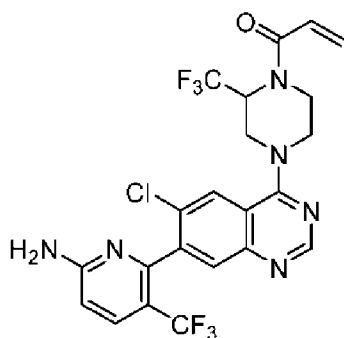
Ejemplo de referencia 25: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-2-(trifluorometil)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



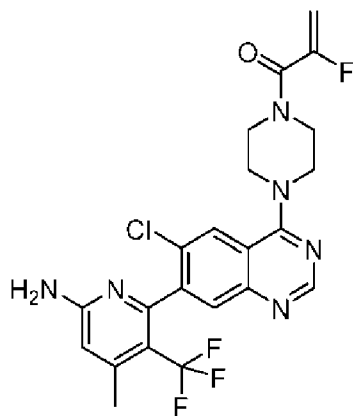
Etapas 1: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-2-(trifluorometil)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



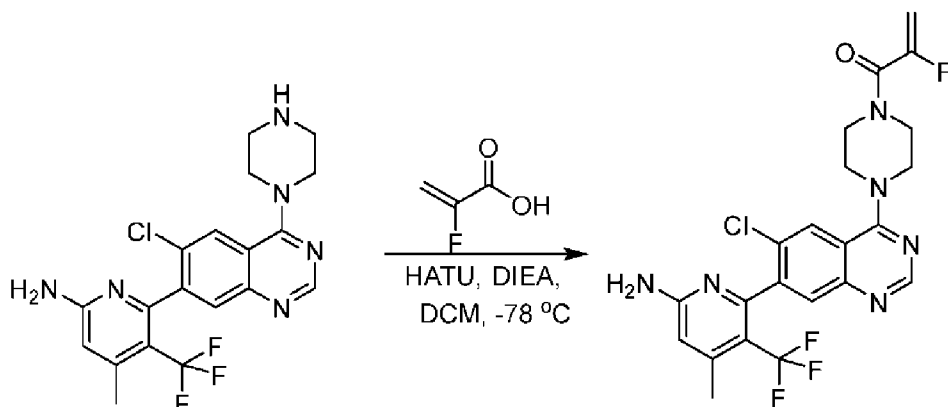
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-[3-(trifluorometil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200,0 mg, 0,4 mmol) y cloruro de acrililo (45,6 mg, 0,5 mmol), piridina (0,07 ml, 0,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a 0 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/10) para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-2-(trifluorometil)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (19,4 mg, 0,04 mmol, rendimiento de un 8,7 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 531,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 25: RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,63 (d, 0,9 Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 4,55-4,20 (m, 3H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 1H).

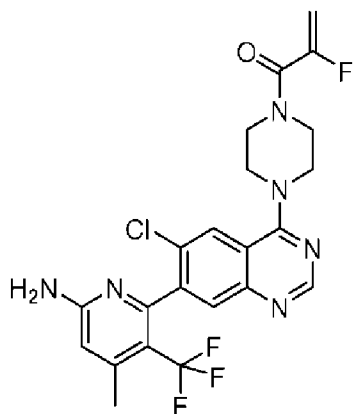
- 5 **Ejemplo de referencia 26:** 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona



10 **Vía de síntesis**



- 15 **Etapas:** 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona

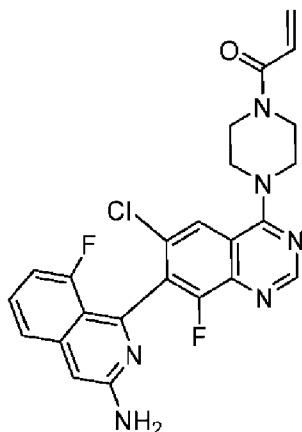


- 20 Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (240,0 mg, 0,6 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (60 mg, 0,7 mmol), HATU (260 mg, 0,7 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a -78°C . Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Se lavó la capa

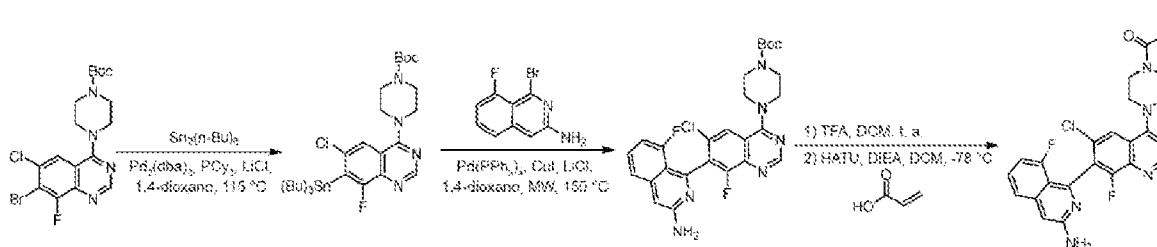
orgánica combinada con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 108 mg (38 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z) 495,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 26: RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,38-5,32 (dd, J = 18,8, 3,6 Hz, 1H), 5,29-5,25 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,47 (s, 3H).

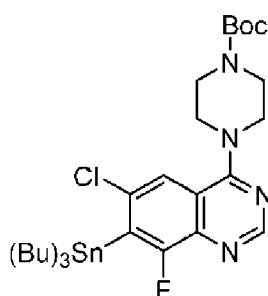
Ejemplo de referencia 27: 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

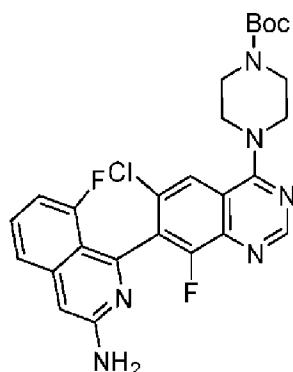


Etapas 1: 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(tributylestannil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 4,5 mmol), hexabutildiestañ (5,2 g, 9,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (413 mg, 0,45 mmol), triciclohexilfosfina (230 mg, 0,9 mmol) y cloruro de litio (565 mg, 13,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 110 °C durante 5 horas. Después de haberse completado, se concentró el sistema de reacción a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(tributylestannil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 2,3 mmol) como un aceite rojo. CL-EM: (ESI, m/z): 657,2 $[M+H]^+$.

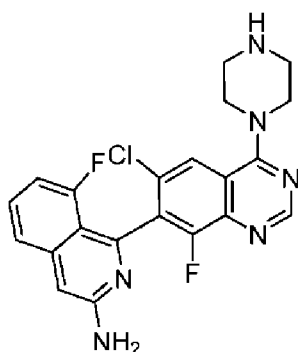
Etapas 2: 4-(7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(tributylestannil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 0,76 mmol), 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina (183 mg, 0,76 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (88 mg, 0,076 mmol), yoduro cuproso (14,4 mg, 0,076 mmol) y cloruro de litio (96 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 120 °C durante 16 horas. Después de haberse completado, se diluyó el sistema de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por

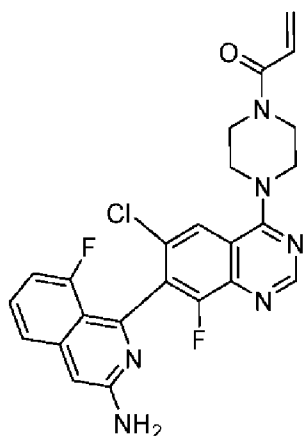
10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (2/1) para dar 4-(7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,076 mmol, rendimiento de un 10 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 527,2 [M+H]⁺.

15 Etapa 3: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-8-fluoroisoquinolin-3-amina



20 Se agitó una solución de 4-(7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,1 mmol), ácido trifluoroacético (1,0 ml) en diclorometano (5,0 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. A continuación, se disolvió el residuo con diclorometano (10 ml), y se ajustó el valor de pH de la solución resultante a pH = 8 con *N,N*-diisopropiletilamina y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 30 mg de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-8-fluoroisoquinolin-3-amina como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 427,1 [M+H]⁺.

25 Etapa 4: 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

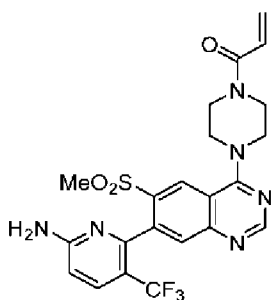


Se agitó una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il)-8-fluoro-isoquinolin-3-amina (30,0 mg, 0,07 mmol), ácido acrílico (5,1 mg, 0,07 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (18,1 mg, 0,14 mmol) y HATU (32,1 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (2 ml) a -78 °C durante 30 min. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (4/96) para dar 50 mg de producto bruto. A continuación, se purificó adicionalmente el producto bruto por HPLC prep. con la siguiente condición para dar 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoro-1-isoquinolil)-6-cloro-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (4,2 mg, 0,0087 mmol, rendimiento de un 12,4 %) como un sólido blanco.

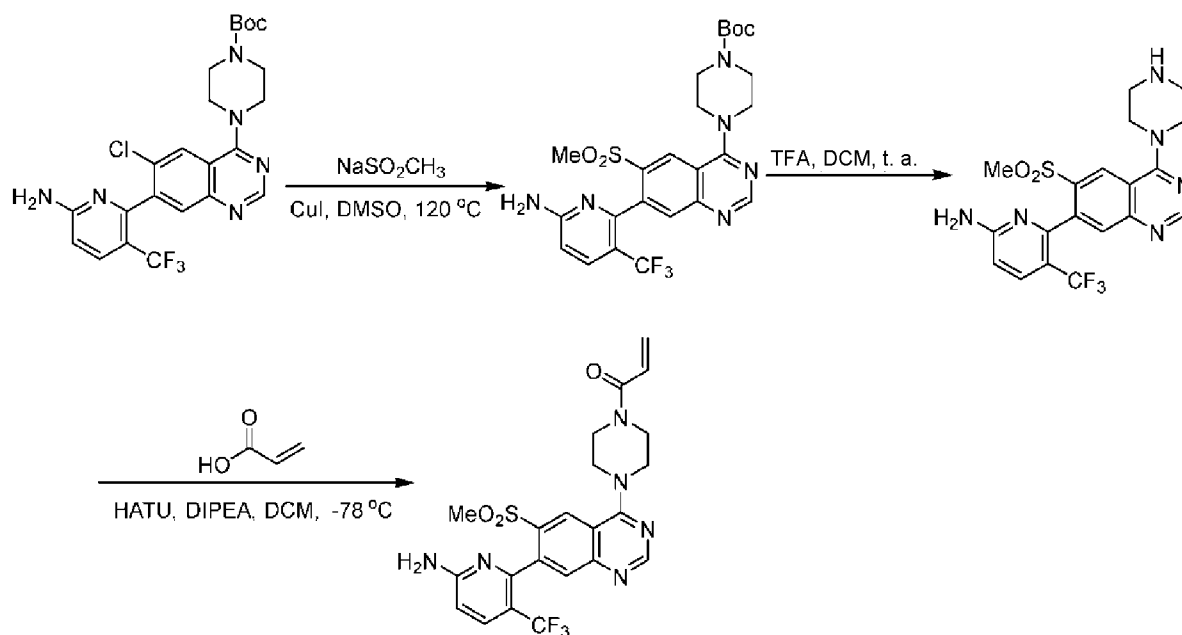
Condiciones de columna de HPLC prep.: columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 35 % a B al 49 % en 7 min; 254/220 nm; Tr: 5,68 min.

Ejemplo de referencia 27: CL-EM: (ESI, m/z): 481,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,41 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 6,18 (d, $J=16,4$, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, $J=10,4$, 2,4 Hz, 1H), 3,94-3,77 (m, 8H).

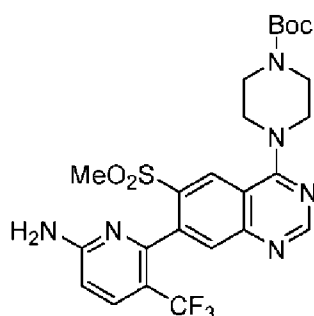
Ejemplo de referencia 28: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



Etapla 1: 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonyl-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

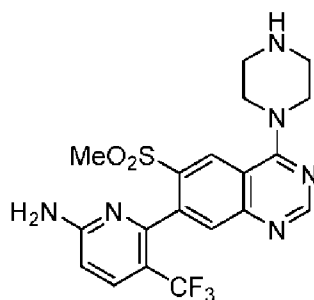


5

Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 1,96 mmol), metanosulfonato de sodio (810,3 mg, 7,86 mmol) y yoduro de cobre(I) (74,8 mg, 0,39 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) durante 10 horas a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (4/96) para dar 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonyl-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,45 mmol, rendimiento de un 23 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 553,2 [M+H]⁺.

15

Etapla 2: 6-(6-metilsulfonyl-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

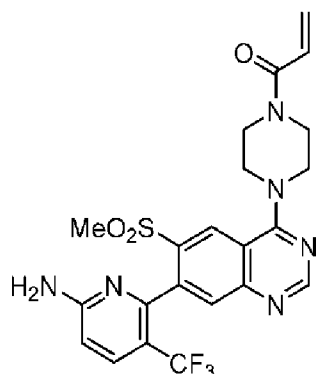


Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonyl-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240,0 mg, 0,43 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (5 ml) a 25 °C durante 1 hora. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se disolvió el residuo

con diclorometano (5 ml) y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. Después de haberse concentrado a vacío, se purificó el residuo por columna de fase inversa eluyendo con agua/acetonitrilo (62/38) para dar 6-(6-metilsulfonil-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,33 mmol, rendimiento de un 76,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 453,1 [M+H]⁺.

5

Etapas 3: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

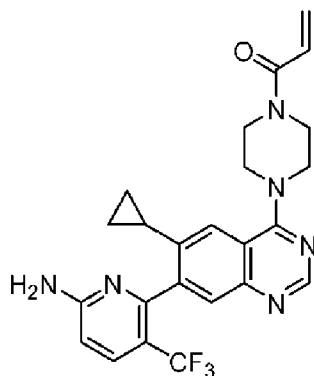


- 10 Se agitó una solución de 6-(6-metilsulfonil-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140,0 mg, 0,31 mmol), HATU (141,2 mg, 0,37 mmol), ácido acrílico (22,3 mg, 0,31 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C durante 1 hora. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la
- 15 capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de fase inversa eluyendo con agua/acetonitrilo (75/25) para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-metilsulfonil-quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (20,5 mg, 0,0405 mmol, rendimiento de un 13,1 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 507,1 [M+H]⁺.

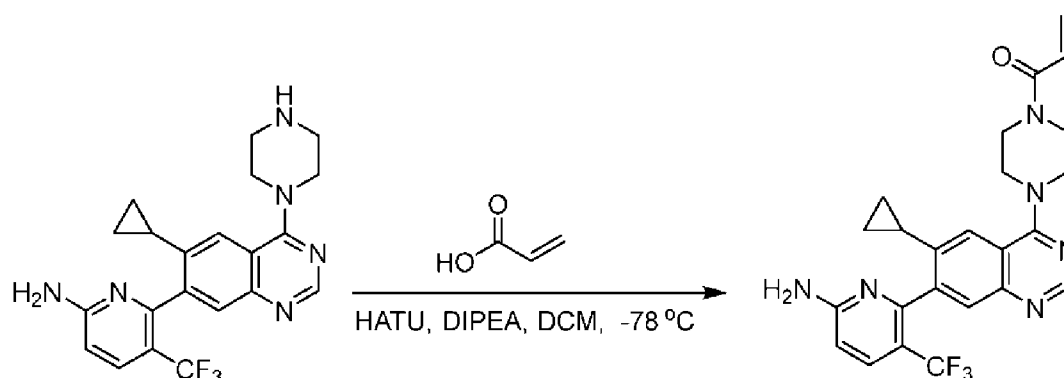
20 **Ejemplo de referencia 28:** RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,86-3,72 (m, 4H), 3,42 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 29: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

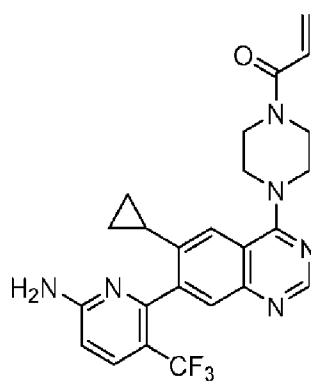
25



Vía de síntesis



1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



5

Se agitó una solución de 6-(6-ciclopropil-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,12 mmol), ácido acrílico (8,7 mg, 0,12 mmol), HATU (45,87 mg, 0,12 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (15,6 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 20 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (4/96) para dar el producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto por cromatografía de fase inversa eluyendo con agua/acetonitrilo (3/2) para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-ciclopropil-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (2,8 mg, 0,006 mmol, rendimiento de un 5 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 469,2 [M+H]⁺.

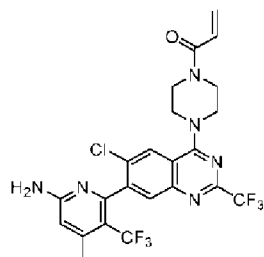
10

15

Ejemplo de referencia 29: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,62 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 8H), 1,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 0,97-0,83 (m, 3H), 0,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

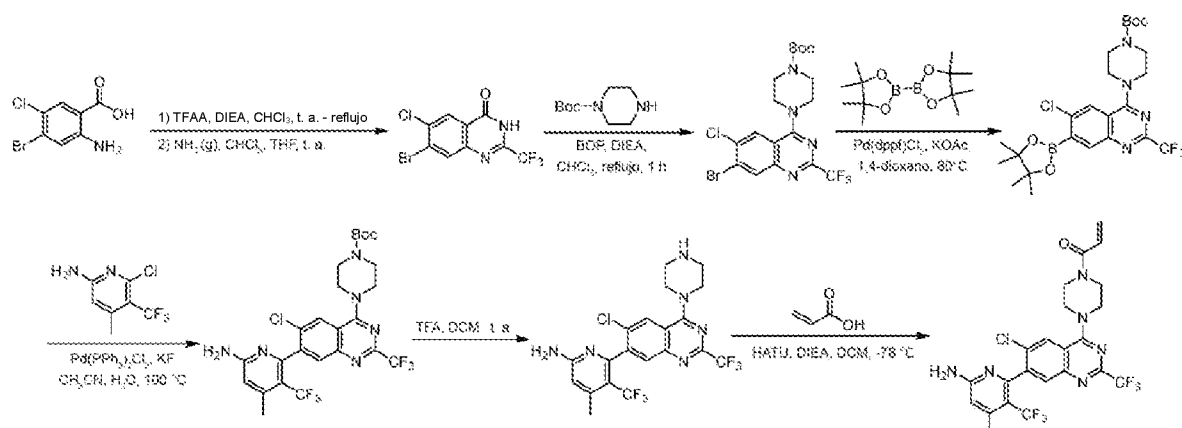
20

Ejemplo de referencia 30: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

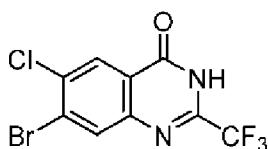


25

Vía de síntesis



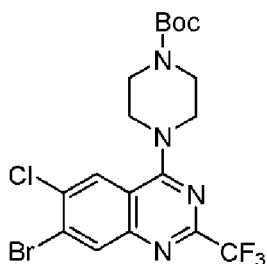
Etapas 1: 7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



5

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10 g, 39,9 mmol) en una mezcla de cloroformo (100 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,5 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido trifluoroacético (84 g, 399,2 mmol). Después de haberse completado la adición, se calentó a reflujo la mezcla de reacción donde se agitó durante 3 horas. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar un material bruto. Se disolvió el material bruto en cloroformo (100 ml), se saturó con gas amoníaco y, a continuación, se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró la mezcla a vacío y se lavó el sólido resultante con agua (100 ml). Después de haberse filtrado, se recogió la torta de filtro y se siguió de recristalización a partir de tolueno para dar 2,1 g (16 %) de 7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 326,9 [M+H]⁺.

Etapas 2: 4-(7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



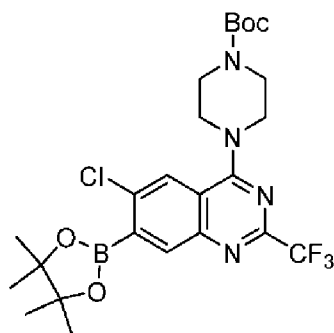
20

Se agitó una solución de 7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona (4,0 g, 12,2 mmol, 1,00 equiv.), piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,6 g, 24,4 mmol), BOP (8,1 g, 18,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,7 g, 36,5 mmol) en cloroformo (100 ml) durante 15 h a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 5,2 g (85 %) de 4-(7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 495,0 [M+H]⁺.

25

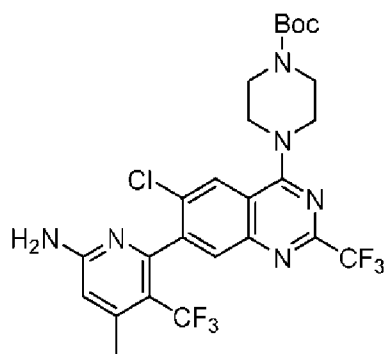
Etapas 3: 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30



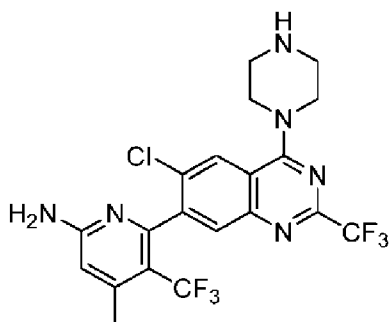
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 6,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,6 g, 30,3 mmol) complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (490,2 mg, 0,6 mmol) y acetato de potasio (1,8 g, 18,0 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (50 ml) y se filtró. Se recogió el filtro y se concentró a vacío. Se lavó el sólido resultante con éter de petróleo (3x30 ml) y se recogió por filtración para dar 2,0 de producto bruto (pureza de un 80 %) de 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, m/z): 543,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



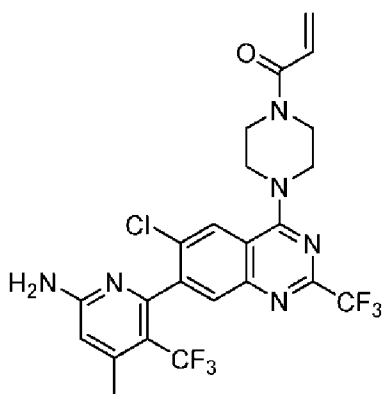
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g de producto bruto, pureza de un 80 %, 1,5 mmol), 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (300 mg, 1,4 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (50 mg, 0,07 mmol), fluoruro de potasio (250 mg, 4,3 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (1 ml) durante 30 min a 100 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (3x20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 400 mg (46 %) de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, m/z): 591,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (490 mg, 0,8 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se disolvió el residuo con diclorometano (5 ml) y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. Después de haberse concentrado a vacío, se purificó el residuo por columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (85/15) para dar 230 mg (57 %) de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido marrón claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 491,1 [M+H]⁺.

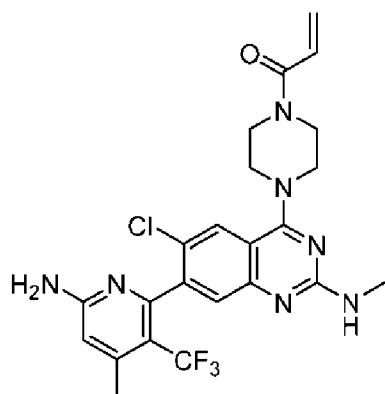
Etapas 6: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



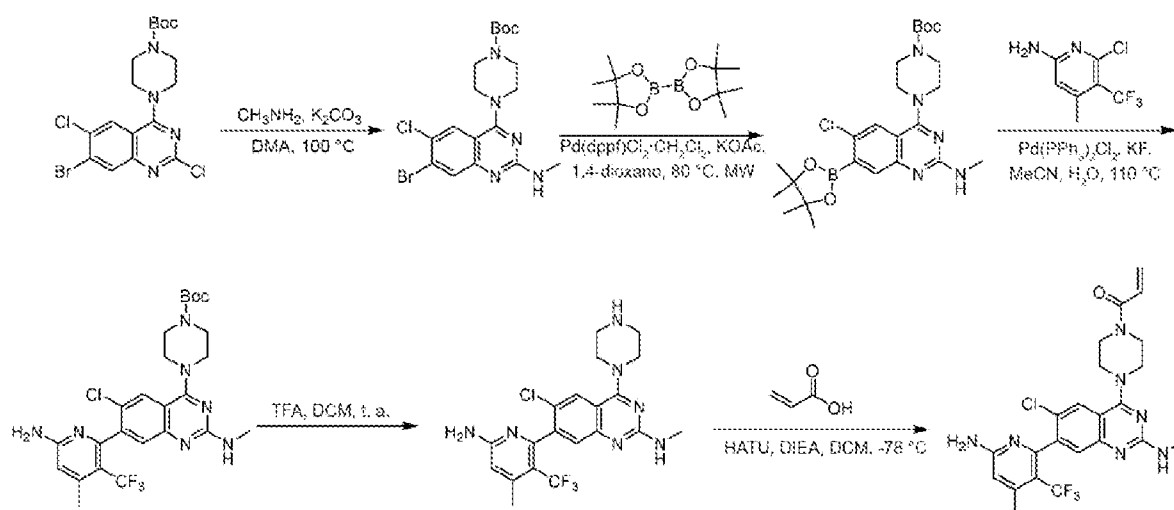
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)-2-(trifluorometil)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (210 mg, 0,4 mmol), ácido prop-2-enoico (40 mg, 0,6 mmol), HATU (200 mg, 0,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (300 mg, 2,3 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa eluyendo con agua/acetonitrilo (3/2) para dar 49,6 mg (21 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 545,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 30: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,88-3,70 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 31: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

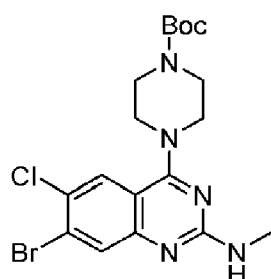


Vía de síntesis



5

Etapla 1: 4-[7-bromo-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

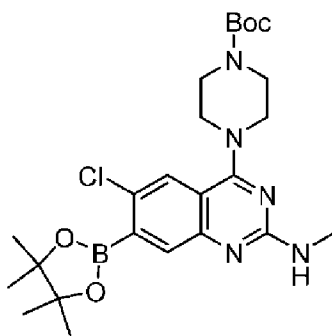


10

Se agitó una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 6,5 mmol), clorhidrato de metilamina (900 mg, 13,3 mmol), carbonato de potasio (2,3 g, 16,6 mmol), *N,N*-dimetilacetamida (60 ml) durante 12 h a 100 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas y se lavó con salmuera (3x100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 1,5 g (51 %) de 4-[7-bromo-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 456,1 [M+H]⁺.

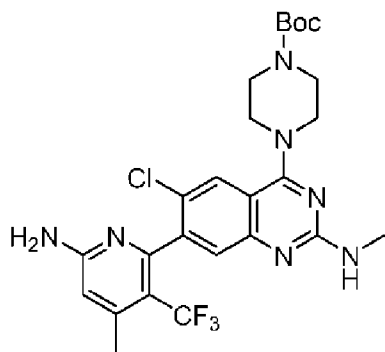
15

20 Etapla 2: 4-[6-cloro-2-(metilamino)-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



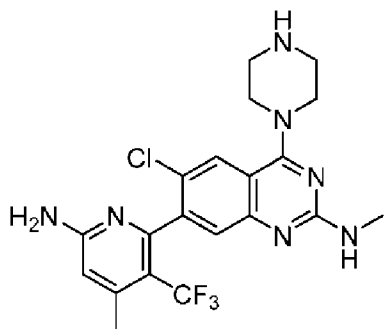
Bajo nitrógeno, se irradió una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,5 mmol), acetato de potasio (323,1 mg, 3,3 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (89,8 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) con radiación microondas durante 2 h a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (20 ml) y se filtró. Se recogió el filtro y se concentró a vacío. Se lavó el sólido resultante con éter de petróleo (3x30 ml) y se recogió por filtración para dar 600 mg (producto bruto) de 4-(6-cloro-2-(metilamino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 504,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(6-cloro-2-(metilamino)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,0 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (69,8 mg, 0,1 mmol), fluoruro de potasio (115,5 mg, 2,0 mmol) y 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (229,9 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) durante 1 h a 110 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (3x20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 300 mg (55 %) de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 552,2 [M+H]⁺.

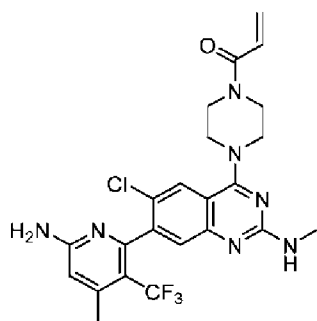
Etapa 4: 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-*N*-metil-4-(piperacin-1-il)quinazolin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-

il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante para dar 110 mg (producto bruto) de 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-*N*-metil-4-(piperacin-1-il)quinazolin-2-amina como un sólido rojo oscuro que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 452,1 [M+H]⁺.

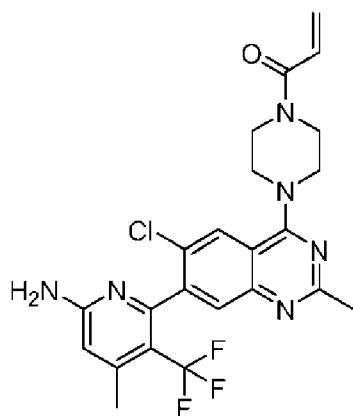
Etapas 5: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



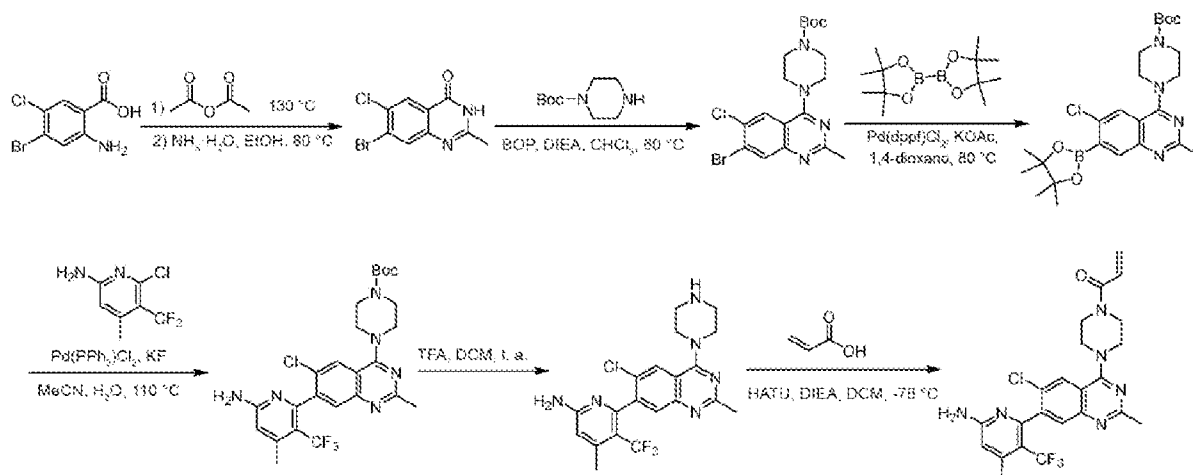
Se agitó una solución de 7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-*N*-metil-4-(piperacin-1-il)quinazolin-2-amina (110 mg de producto bruto), ácido prop-2-enoico (17,5 mg, 0,2 mmol), HATU (92,6 mg, 0,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (125,6 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar el producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 15 % a B al 58 % en 7 min; 254/220 nm; Tr: 6,15 min para dar 32,8 mg (27 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(metilamino)quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 506,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 31: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,16 (s, 1H), 7,59-7,25 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,5, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

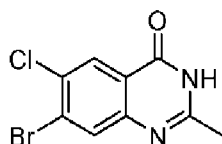
Ejemplo de referencia 32: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

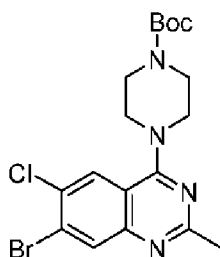


Etapla 1: 7-bromo-6-cloro-2-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona



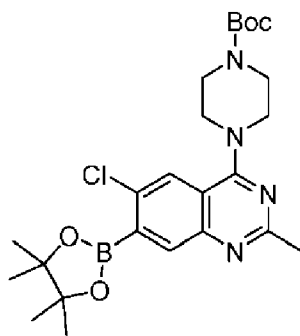
Se agitó una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (10 g, 39,9 mmol) y acetato de etilo (50 ml) durante 3 h a 130 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante. A continuación, se disolvió el residuo en cloroformo (100 ml) saturado con gas amoníaco y, a continuación, se agitó durante 2 horas a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante y se lavó el sólido resultante con agua (100 ml). Después de haberse filtrado, se recogió la torta de filtro y se siguió de recristalización a partir de tolueno para dar 8,4 g (77 %) de 7-bromo-6-cloro-2-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 272,9 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 4-(7-bromo-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



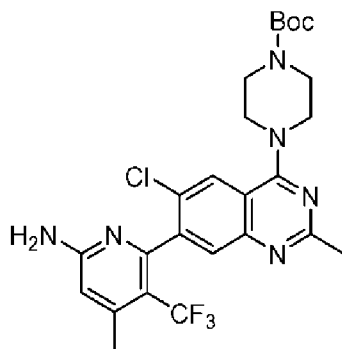
Se agitó una solución de 7-bromo-6-cloro-2-metil-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g, 3,66 mmol), piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,37 g, 7,36 mmol), BOP (2,45 g, 5,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,89 mmol) en cloroformo (30 ml) durante 15 horas a 8 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 850 mg (53 %) de 4-(7-bromo-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 441,1 $[M+H]^+$.

Etapla 3: 4-[6-cloro-2-metil-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



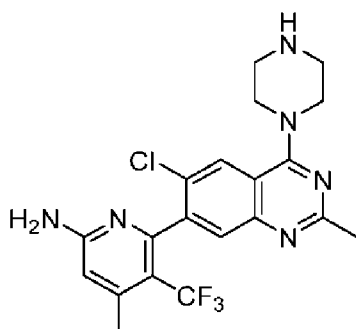
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 4,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,3 g, 13,0 mmol), acetato de potasio (1,3 g, 13,6 mmol, 3,0 equiv.) y complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (196 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) durante 12 horas a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (30 ml) y se filtró. Se recogió el filtro y se concentró a vacío. Se lavó el sólido resultante con éter de petróleo (3x30 ml) y se recogió por filtración para dar 1,9 g de producto bruto (pureza de un 85 %) de 4-[6-cloro-2-metil-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, m/z): 489,2 $[M+H]^+$.

Etapla 4: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-2-metil-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,1 mmol), 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (430 mg, 2,04 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (144 mg, 0,2 mmol) y fluoruro de potasio (195 mg, 3,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (4 ml) durante 1 h a 100 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (3x30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 460 mg (42 %) de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 537,2 $[M+H]^+$.

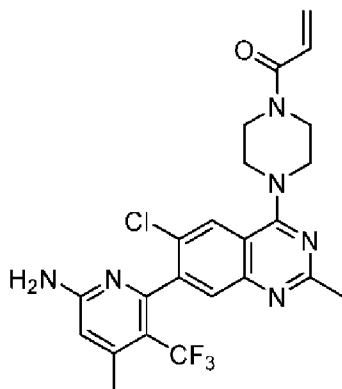
Etapla 5: 6-[6-cloro-2-metil-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperacin-

1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,65 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (10 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante para dar 700 mg (producto bruto) de 6-[6-cloro-2-metil-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, m/z): 437,1 $[M+H]^+$.

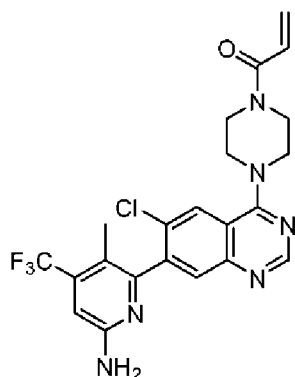
Etapas 6: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



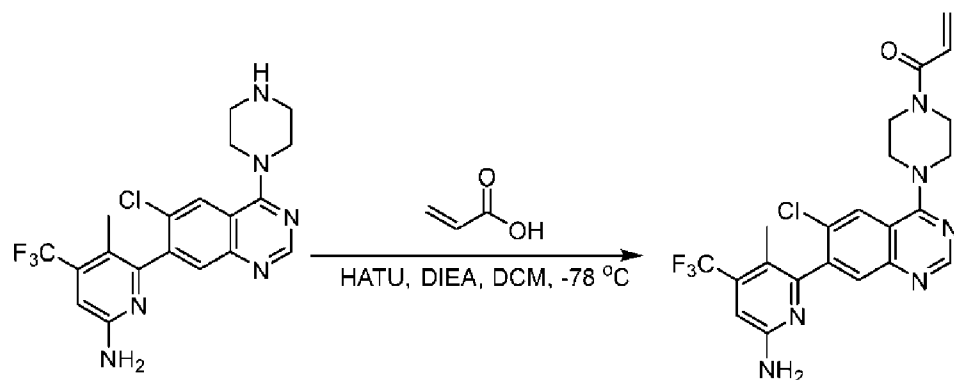
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-2-metil-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (285 mg, producto bruto), ácido prop-2-enoico (94 mg, 1,30 mmol), HATU (370 mg, 1,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 ml) en diclorometano (15 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar un producto bruto. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 30 % a B al 70 % en 10 min; 254 nm para dar 79,2 mg (12 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-metilquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 491,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 32: RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

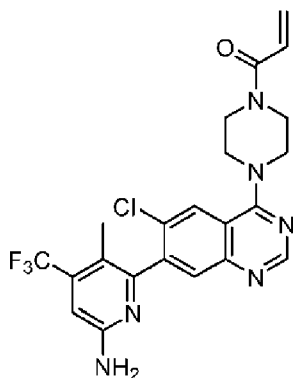
Ejemplo de referencia 33: 1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



Etapla 1: 1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



5

Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (290,0 mg, 0,7 mmol), HATU (312,9 mg, 0,8 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (177,3 mg, 1,4 mmol), ácido prop-2-enoico (49,4 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 1 h a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (3/7) para dar 50,8 mg (16 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 477,1 [M+H]⁺.

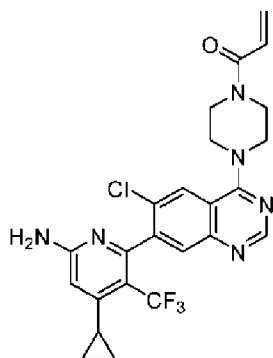
10

15

Ejemplo de referencia 33: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,89-6,70 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 8H), 1,99 (s, 3H).

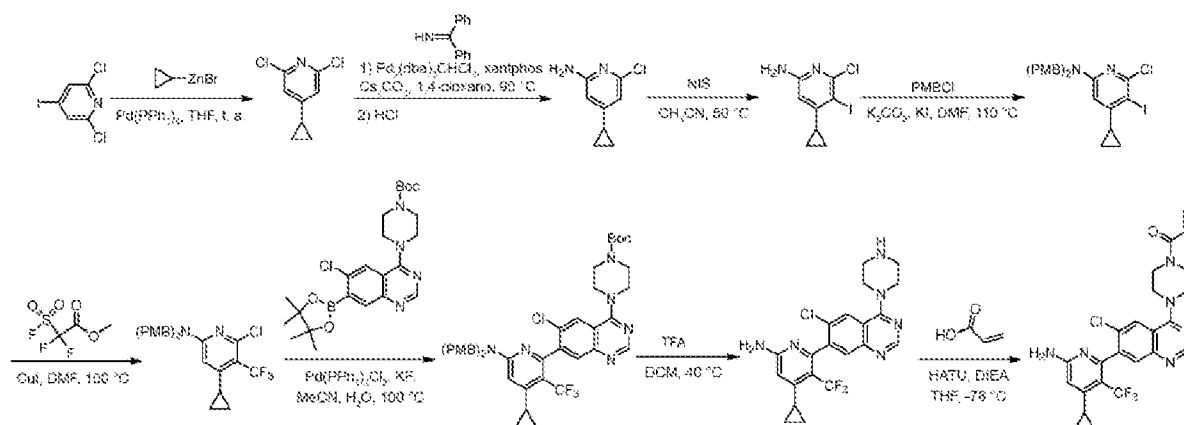
Ejemplo de referencia 34: 1-(4-(7-(6-amino-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

20

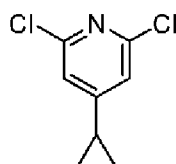


Vía de síntesis

25



Etapas 1: 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridina

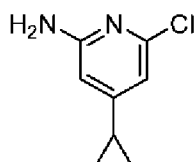


5

Bajo nitrógeno, a una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (3,6 g, 13,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,5 g, 1,3 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió una solución de bromo(ciclopropil)cinc (26,4 ml, 26,4 mmol, 1,0 M en THF), a continuación, se agitó la solución durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se aplicó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar 2,2 g (79 %) de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridina como un sólido naranja. CL-EM: (ESI, m/z): 188,0 $[M+H]^+$.

10

Etapas 2: 6-cloro-4-ciclopropilpiridin-2-amina



15

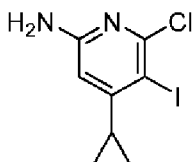
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 2,6-dicloro-4-ciclopropilpiridina (1,2 g, 6,4 mmol), difenilmetanamina (1,16 g, 6,4 mmol), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (662 mg, 0,64 mmol), xantphos (370 mg, 0,64 mmol), carbonato de cesio (4,2 g, 12,8 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) durante 2 h a 90 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Se recogieron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo con cloruro de hidrógeno (10 ml, 3 M en 1,4-dioxano) y se agitó durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. A continuación, se disolvió el residuo con diclorometano (50 ml), y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, se concentró a vacío la solución resultante y se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 690 mg (64 %) de 6-cloro-4-ciclopropilpiridin-2-amina como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 169,0 $[M+H]^+$.

20

25

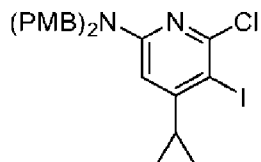
30

Etapas 3: 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodopiridin-2-amina



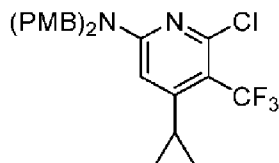
Se agitó una solución de 6-cloro-4-ciclopropilpiridin-2-amina (690 mg, 4,1 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,2 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 1 h a 50 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución con solución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4x50 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para dar 950 mg (79 %) de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodopiridin-2-amina como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 294,9 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)piridin-2-amina



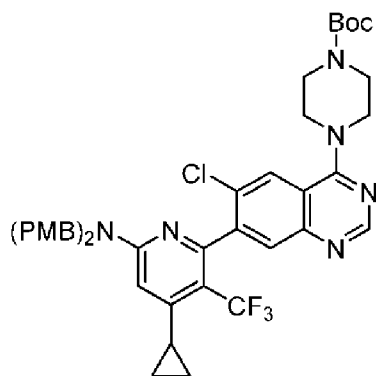
Se agitó una solución de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodopiridin-2-amina (690 mg, 2,3 mmol), carbonato de potasio (1,3 g, 9,4 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,5 g, 9,6 mmol), yoduro de potasio (200 mg, 1,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) durante 2 h a 110 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/97) para dar 1,2 g (96 %) de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina como un aceite incoloro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 535,1 [M+H]⁺.

Etapa 5: 6-cloro-4-ciclopropil-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 6-cloro-4-ciclopropil-5-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (1,2 g, 2,2 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (960 mg, 4,9 mmol) y yoduro cuproso (880 mg, 4,621 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) durante 1 h a 100 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/97) para dar 1,0 g (93 %) de 6-cloro-4-ciclopropil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un aceite amarillo claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 477,1 [M+H]⁺.

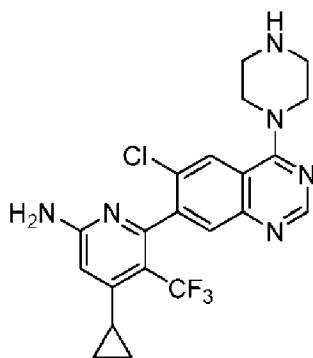
Etapa 6: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,05 mmol), 6-cloro-4-ciclopropil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (553 mg, 1,16 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (77,2 mg, 0,1 mmol), fluoruro de potasio (122 mg, 2,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) durante 30 min a 100 °C. Después de

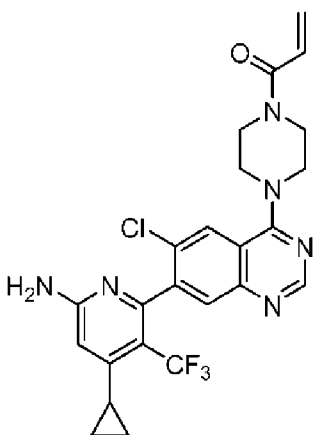
haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera (3x20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 491 mg (59 %) de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, m/z): 789,3 $[M+H]^+$.

Etapas 7: 6-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (491 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se disolvió el residuo con diclorometano (5 ml) y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 9 con *N,N*-diisopropiletilamina. Después de haberse concentrado a vacío, se purificó el residuo por columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (83/17) para dar 205 mg (74 %) de 6-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido marrón claro. CL-EM: (ESI, m/z): 449,1 $[M+H]^+$.

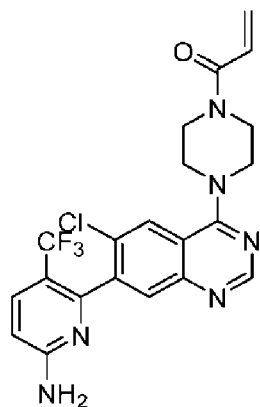
Etapas 8: 1-(4-(7-(6-amino-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Se agitó una solución de 6-(6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-4-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (205 mg, 0,46 mmol), ácido prop-2-enoico (33 mg, 0,46 mmol), HATU (210 mg, 0,55 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (89 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. A continuación, se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa eluyendo con agua/acetonitrilo (3/2) para dar 49,6 mg (21 %) de 1-(4-(7-(6-amino-4-ciclopropil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 503,1 $[M+H]^+$.

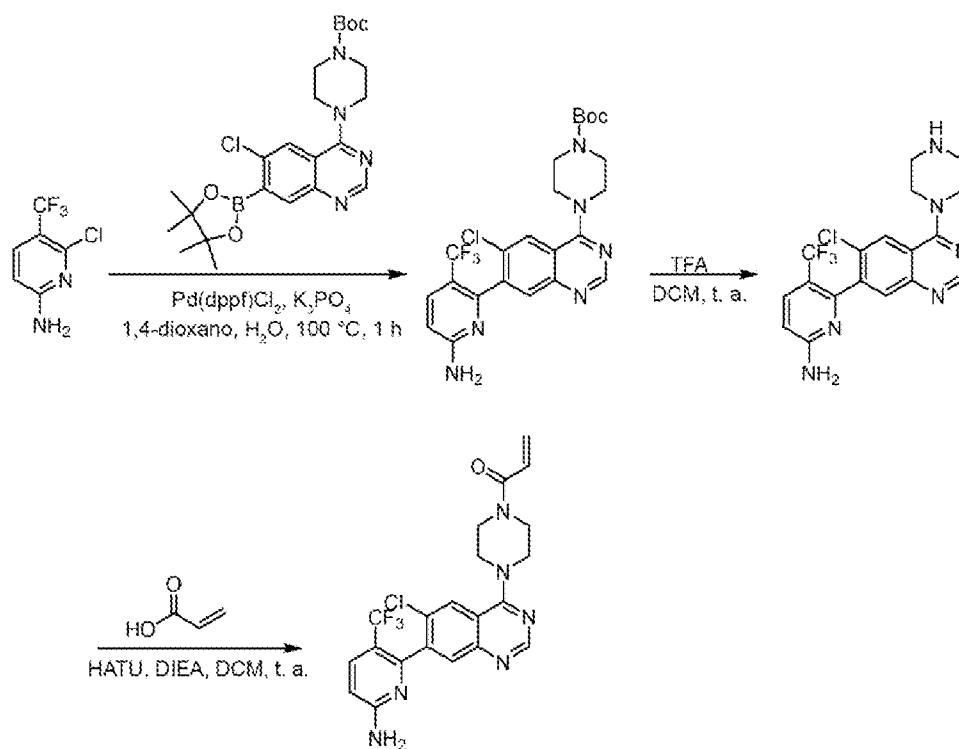
Ejemplo de referencia 34: RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,05-3,80 (m, 8H), 2,19 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,88 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 35: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



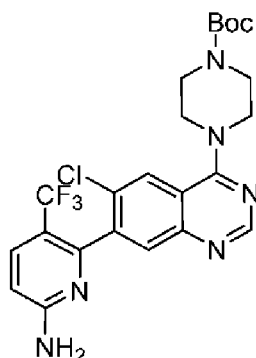
5

Vía de síntesis



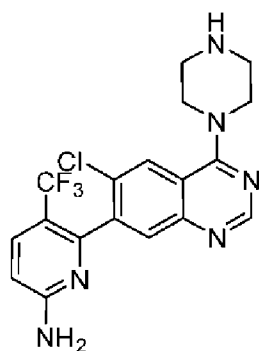
10

Etapas: 1- 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



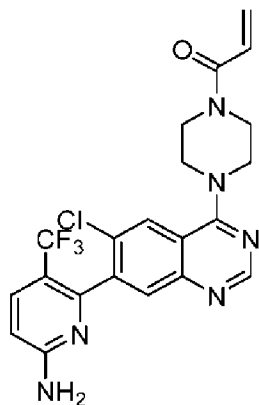
Se agitó una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (400,0 mg, 2,04 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,11 mmol), complejo 1,1'-
 5 bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (164,1 mg, 0,20 mmol) y K_3PO_4 (848,0 mg,
 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (0,5 ml) durante 60 min a 100 °C. Después de haberse completado, se
 concentró la solución resultante, se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (80 ml x 3), se secó sobre
 sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo
 10 con diclorometano/metanol (20/1) para dar 200,0 mg (19 %) de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-
 cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 509,2 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de
 15 *tert*-butilo (500,0 mg, 0,98 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (10 ml) durante 60 min a
 temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante. Esto dio como
 resultado 600,0 mg (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina
 20 como un aceite marrón. CL-EM (ESI, m/z): 409,1 $[M+H]^+$.

Etapla 3: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

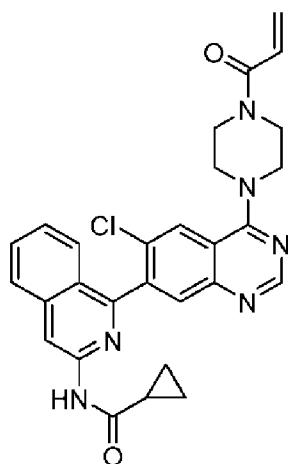


Se agitó una solución de ácido prop-2-enoico (10,0 mg, 0,14 mmol), 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-
 25

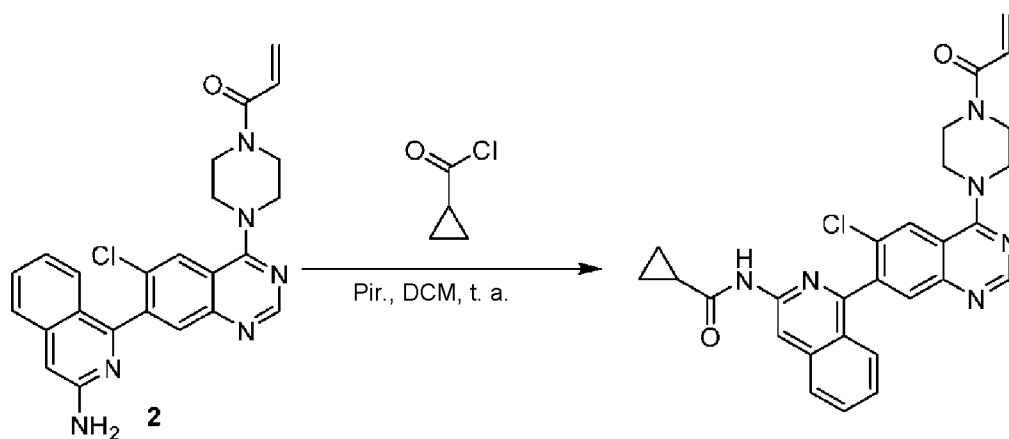
(trifluorometil)piridin-2-amina (60,0 mg, 0,15 mmol), HATU (56,0 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,69 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante y se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1). Se preparó el producto por HPLC con la siguiente condición: columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 30 % a B al 70 % en 10 min; 254 nm. Esto dio como resultado 9,7 mg (15 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 463,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 35: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (dd, *J* = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 8H).

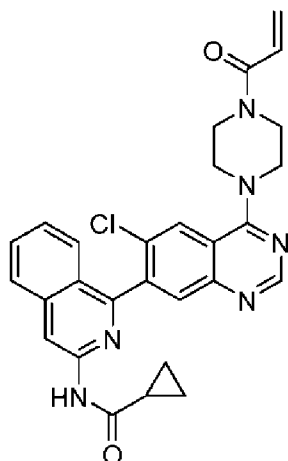
Ejemplo de referencia 36: *N*-(1-(4-(4-acriloilpiperacin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



Vía de síntesis



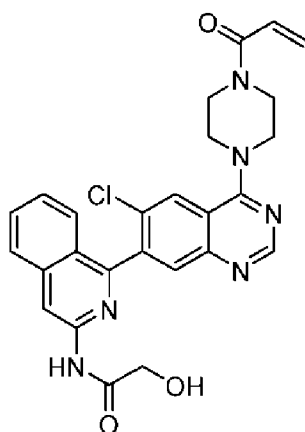
Etapas: *N*-(1-(4-(4-acriloilpiperacin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarboxamida



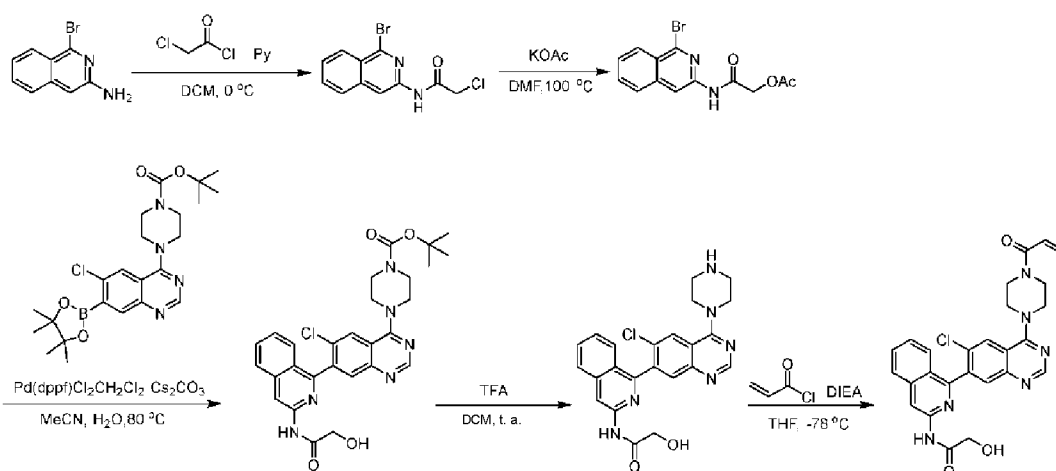
A una solución de 1-(4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (160 mg, 0,36 mmol), piridina (57 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (41 mg, 0,4 mmol), a continuación, se agitó la solución durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3x30 ml), se lavó con salmuera (3x10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar un producto bruto. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₃ al 0,05 %-agua) y ACN (ACN al 10 % hasta al 45 % en 10 min); detector, UV a 254/220 nm. Esto dio como resultado 53,9 mg (29,3 %) de *N*-(1-(4-(4-acriloilpiperacin-1-il)-6-cloroquinazolin-7-il)isoquinolin-3-il)ciclopropanocarbonamida como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 513,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 36: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,98-3,92 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).

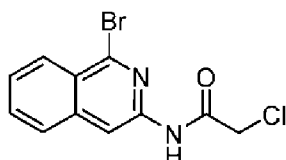
Ejemplo de referencia 37: *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida



Vía de síntesis



Etapa 1: *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2-cloroacetamida

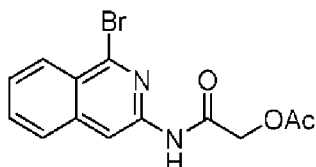


5

A una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (200,0 mg, 0,9 mmol) y piridina (100,0 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro 2-cloroacetilo (150,0 mg, 1,3 mmol). Se agitó la solución resultante durante 30 min a 0 °C y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (5/1) para dar 210,0 mg (78 %) de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2-cloroacetamida como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 299,0 [M+H]⁺.

10

Etapa 2: acetato de 2-((1-bromoisoquinolin-3-il)amino)-2-oxoetilo

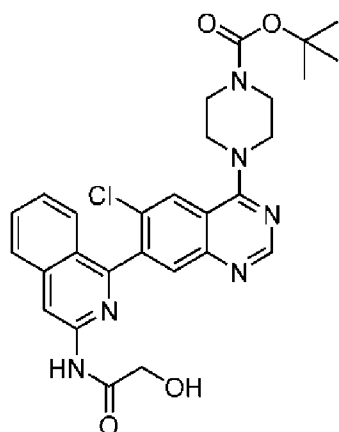


15

Se agitó una solución de *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-2-cloroacetamida (150,0 mg, 0,50 mmol) y acetato de potasio (75,0 mg, 0,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) durante 2 h a 100 °C. Después de haberse completado, se enfrió la solución resultante a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Después de haberse filtrado, se recogieron los sólidos y se secó a vacío para dar 120 mg (66 %) de acetato de 2-((1-bromoisoquinolin-3-il)amino)-2-oxoetilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 323,0 [M+H]⁺.

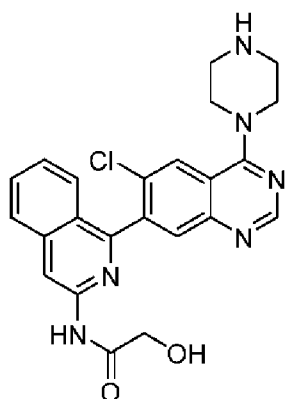
20

Etapa 3: 4-[6-cloro-7-[3-(2-hidroxiacetamido)isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



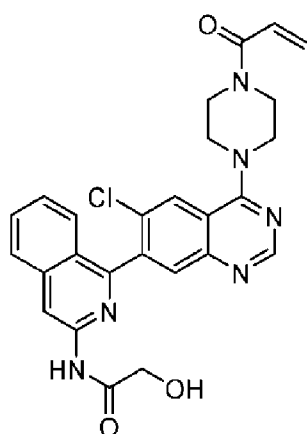
5 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de acetato de 2-((1-bromoisoquinolin-3-il)amino)-2-oxoetilo (150,0 mg, 0,46 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,53 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (75,0 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (400,0 mg, 1,20 mmol) en agua (1 ml) y acetonitrilo (5 ml) durante 30 min a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante, se diluyó con 150 ml de diclorometano, se lavó con agua (3x80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 200,0 mg (78 %) de 4-[6-cloro-7-[3-(2-hidroxiacetamido)isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 549,2 [M+H]⁺.

Etapas 4: *N*-[1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il]-2-hidroxiacetamida



15 Se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-[3-(2-hidroxiacetamido)isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. A continuación, se disolvió el residuo con diclorometano (20 ml) y se ajustó el valor de pH de la solución resultante a pH = 8 con *N,N*-diisopropiletilamina y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (85/15) para dar 100,0 mg (61 %) de *N*-[1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il]-2-hidroxiacetamida como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 449,1 [M+H]⁺.

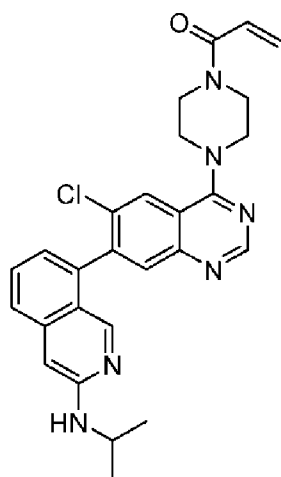
25 Etapas 5: *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida



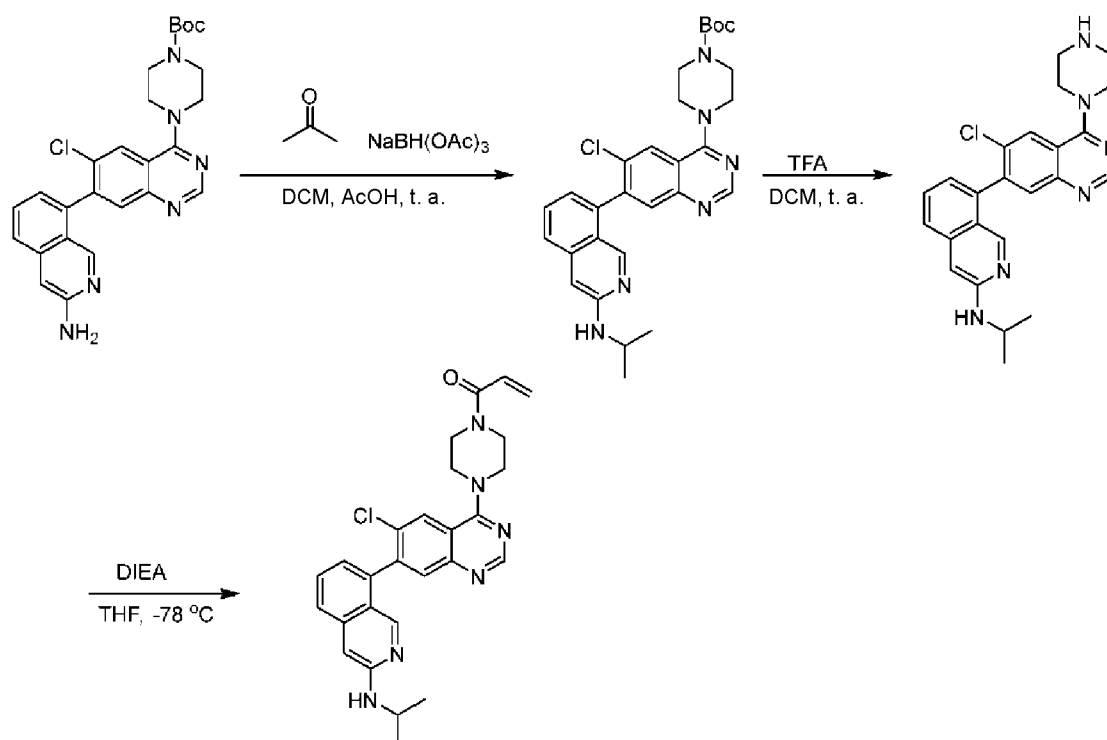
A una solución de *N*-[1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il]-2-hidroxiacetamida (50,0 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml) en THF (5 ml) se le añadió cloruro de prop-2-enoilo (11,0 mg, 0,10 mmol) y se agitó durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₃ al 0,05 %-agua) y ACN (ACN al 20 % hasta al 45 % en 7 min). Esto dio como resultado 6,0 mg (11 %) de *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 503,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 37: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, *ppm*): δ 8,71 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,99-3,94 (m, 4H).

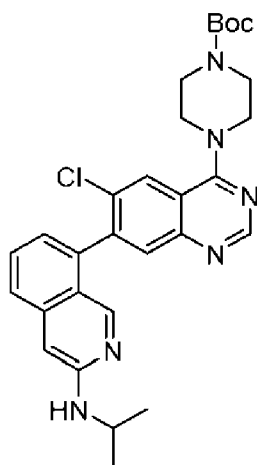
Ejemplo de referencia 38: 1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



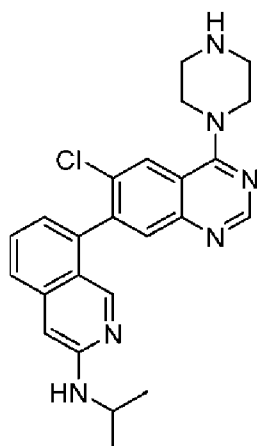
Etapa 1: 4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5

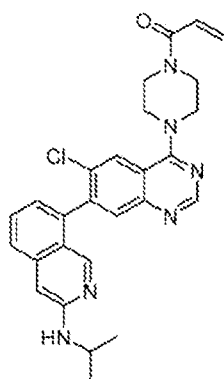
A una solución de 4-[7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400,0 mg, 0,82 mmol), AcOH (1 ml, 17,45 mmol), propan-2-ona (60,0 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (500 mg, 2,4 mmol) y se agitó durante 2 h a 25°C . Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 350 mg (81 %) de 4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-(propan-2-il)isoquinolin-3-amina



Se agitó una solución de 4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350,0 mg, 0,66 mmol) en TFA (2 ml) y diclorometano (10 ml) durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. A continuación, se disolvió el residuo con diclorometano (10 ml), y se ajustó el valor de pH de la solución resultante a pH = 8 con *N,N*-diisopropiletilamina y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (85/15) para dar 230,0 mg (81 %) de 1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-(propan-2-il)isoquinolin-3-amina como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 433,2 [M+H]⁺.

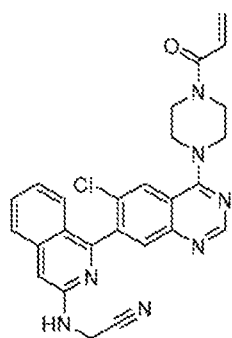
Etapa 3: 1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



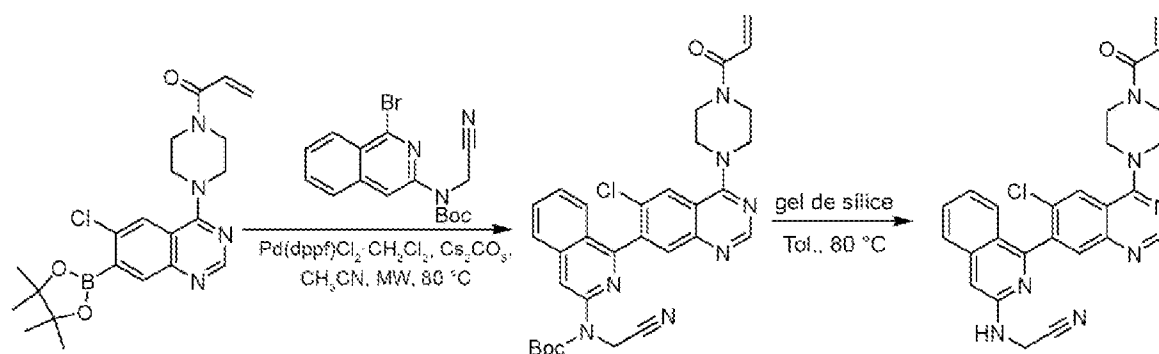
A una solución de 1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-(propan-2-il)isoquinolin-3-amina (200,0 mg, 0,46 mmol) en THF (5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (120,0 mg, 0,93 mmol) y cloruro de prop-2-enoilo (42,0 mg, 0,46 mmol), se agitó durante 60 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1). Se purificó el producto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₃ al 0,05 %-agua) y ACN (ACN al 28,0 % hasta al 70,0 % en 7 min); detector, UV a 220 nm. Esto dio como resultado 10,3 mg (4,6 %) de 1-[4-(6-cloro-7-[3-[(propan-2-il)amino]isoquinolin-1-il]quinazolin-4-il)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 487,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 38: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,80 (s, 1H), 8,18-8,06 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 9H), 1,35-1,34 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 39: 2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo

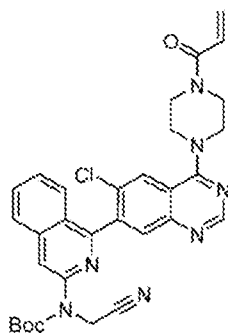


Vía de síntesis



5

Etapa 1: *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato de *terc*-butilo



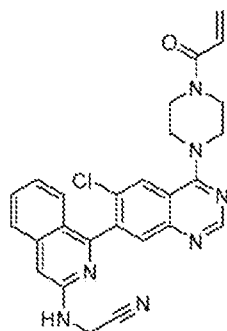
10

Bajo nitrógeno, se irradió una solución de ácido [6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]borónico (200,0 mg, 0,58 mmol), *N*-(1-bromoisoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato de *terc*-butilo (167,0 mg, 0,46 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (47,0 mg, 0,06 mmol) y carbonato de cesio (373,0 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (5 ml) con radiación microondas durante 1,5 h a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 150 mg (45 %) de *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 584,2 [M+H]⁺.

15

20

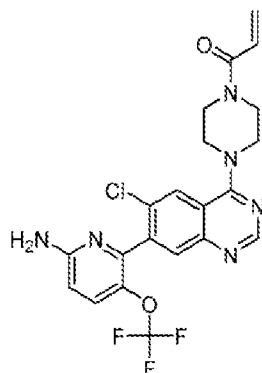
Etapa 2: 2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enoil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo



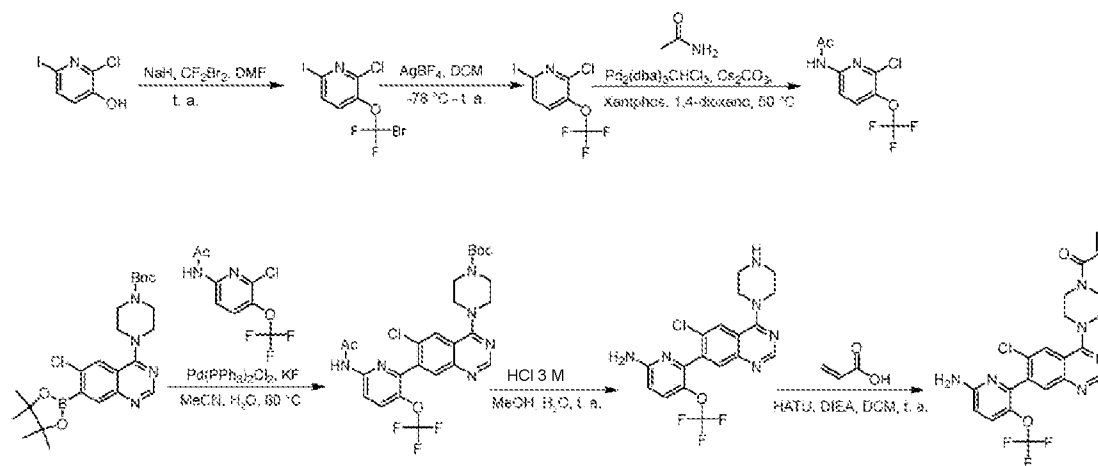
Se agitó una solución de *N*-(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)-*N*-(cianometil)carbamato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,34 mmol) y gel de sílice (205,0 mg, 3,41 mmol) en tolueno (3 ml) durante 2 h a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/10) para dar 15,7 mg (9 %) de 2-[(1-[6-cloro-4-[4-(prop-2-enil)piperacin-1-il]quinazolin-7-il]isoquinolin-3-il)amino]acetonitrilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 484,2 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo de referencia 39: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 4,09-4,06 (m, 4H), 3,97-3,95 (m, 4H).

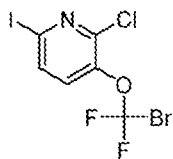
Ejemplo de referencia 40: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

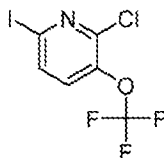


Etapas 1: 3-(bromodifluorometoxi)-2-cloro-6-yodopiridina



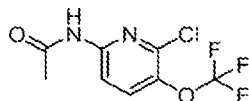
A una solución de 2-cloro-6-yodopiridin-3-ol (2,0 g, 7,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,0 g, 41,7 mmol) y se siguió de una solución de dibromodifluorometano (5,0 g, 23,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) durante 3 h a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con la adición de agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (100 mlx3), se lavó con agua (100 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con éter de petróleo para dar 1,8 g (60 %) de 3-(bromodifluorometoxi)-2-cloro-6-yodopiridina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 383,8 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-cloro-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina



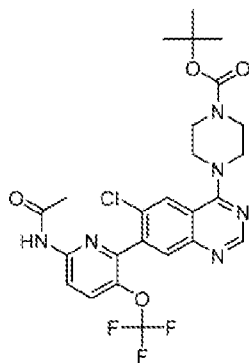
Bajo nitrógeno, a una solución de 3-(bromodifluorometoxi)-2-cloro-6-yodopiridina (1,8 g, 4,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió tetrafluoroborato de plata (2,00 g, 10,30 mmol) y se agitó durante 16 h a -78 °C. Se eliminaron por filtración los sólidos y se concentró a vacío el filtrado para dar 1,0 g (producto bruto) de 2-cloro-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 323,9 [M+H]⁺.

Etapas 3: *N*-(6-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)acetamida



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 2-cloro-6-yodo-3-(trifluorometoxi)piridina (500,0 mg, 1,50 mmol), acetamida (100,0 mg, 1,7 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (80,0 mg, 0,1 mmol), xantphos (90,0 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) durante 20 min a 50 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (93/7) para dar 300,0 mg (76 %) de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]acetamida como un sólido marrón claro. CL-EM (ESI, m/z): 255,0 [M+H]⁺.

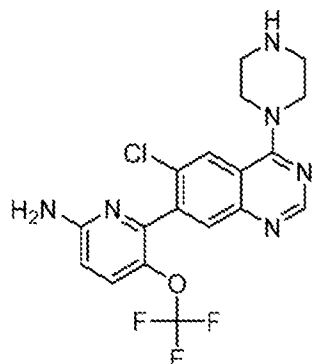
Etapas 4: 4-[6-cloro-7-[6-acetamido-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]acetamida (200,0 mg, 0,79 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (400,0 mg,

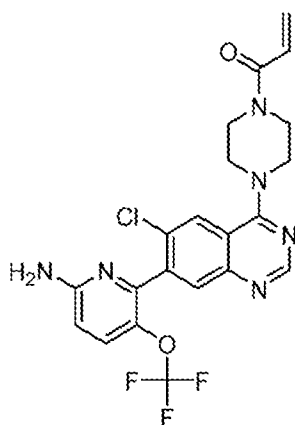
0,84 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (40,0 mg, 0,06 mmol) y fluoruro de potasio (100,0 mg, 1,70 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (1 ml) durante 20 min a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97/3) para dar 420 mg (94 %) de 4-[6-cloro-7-[6-acetamido-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 567,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-[6-acetamido-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (400,0 mg, 0,70 mmol) en ácido clorhídrico (5 ml, 3 M en metanol) durante 2 h a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se disolvió el residuo con agua (2 ml), y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 10 con solución saturada de carbonato de potasio. A continuación, se extrajo la mezcla con *n*-butanol (60 mlx3) y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (9:1) para dar 150,0 mg (50 %) de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 425,1 [M+H]⁺.

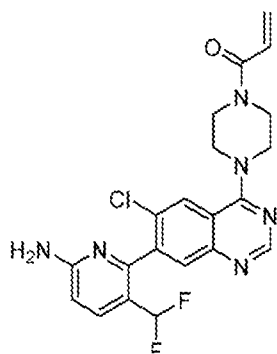
Etapas 6: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,24 mmol), HATU (150,0 mg, 0,39 mmol), ácido prop-2-enoico (20,0 mg, 0,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (100,0 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 68,0 mg (60 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometoxi)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 479,1 [M+H]⁺.

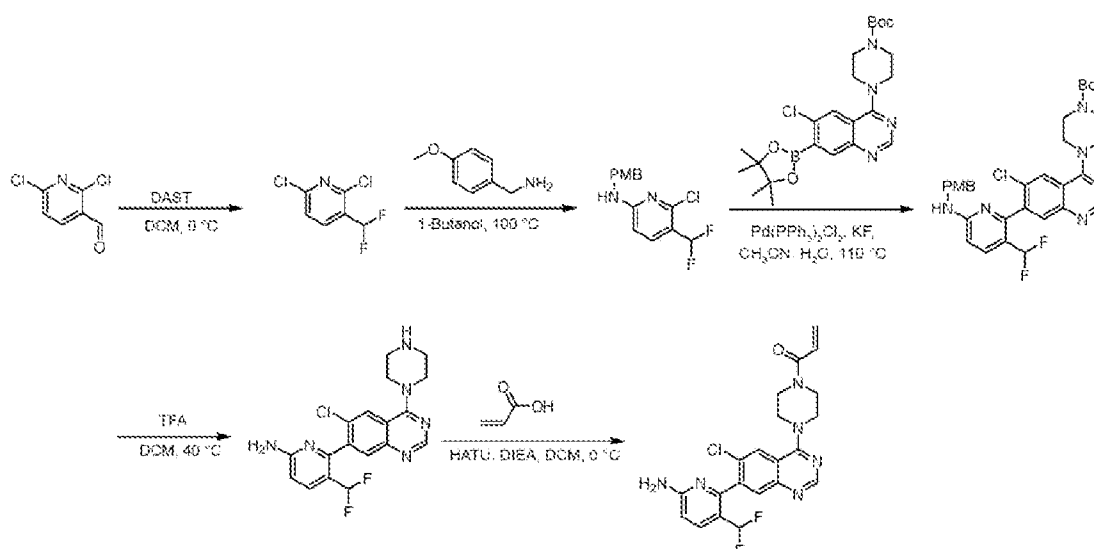
Ejemplo de referencia 40: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 41: 1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

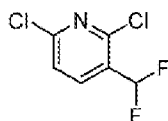


5

Vía de síntesis



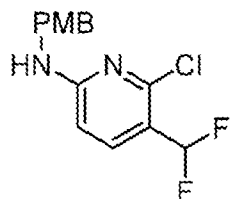
10 Etapa 1: 2,6-dicloro-3-(difluorometil)piridina



A una solución de 2,6-dicloropiridina-3-carbaldehído (20,00 g, 113,64 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (55,27 g, 342,86 mmol) y se agitó durante 60 min a 0 °C. Después de haberse completado, se desactivó la reacción por la adición de 400 ml de solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con diclorometano (200 ml x3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 15,7 g (70 %) de 2,6-dicloro-3-(difluorometil)piridina como un aceite incoloro. CL-EM (ESI, m/z): 198,0 [M+H]⁺.

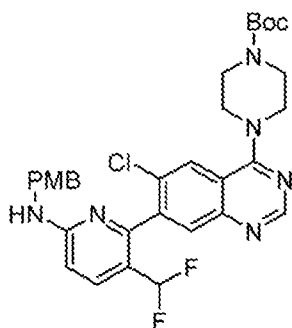
20

Etapa 2: 6-cloro-5-(difluorometil)-N-[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina



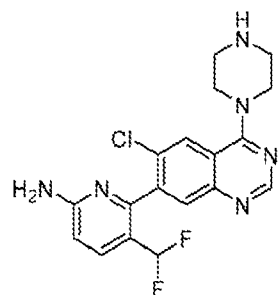
Se agitó una solución de (4-metoxifenil)metanamina (459,0 mg, 3,35 mmol) y 2,6-dicloro-3-(difluorometil)piridina (600,0 mg, 3,03 mmol) en *n*-butanol (5 ml) durante 60 min a 100 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 100,0 mg (10 %) de 6-cloro-5-(difluorometil)-*N*-[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 299,1 [*M*+H]⁺.

Etapas 3: 4-[6-cloro-7-[3-(difluorometil)-6-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



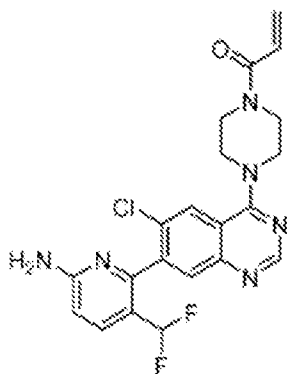
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 6-cloro-5-(difluorometil)-*N*-[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (300,0 mg, 1,00 mmol), fluoruro de potasio (116,2 mg, 2,00 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (568,0 mg, 1,20 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (70,7 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y agua (1 ml) durante 60 min a 110 °C. Se concentró a vacío la mezcla resultante, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 280,0 mg (46 %) de 4-[6-cloro-7-[3-(difluorometil)-6-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 611,2 [*M*+H]⁺.

Etapas 4: 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(difluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-[3-(difluorometil)-6-[[4-(4-metoxifenil)metil]amino]piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (280,0 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) durante 60 min a 40 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Se disolvió el residuo con agua (2 ml), y se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 10 con solución saturada de carbonato de potasio. A continuación, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (50 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 150,0 mg (84 %) de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(difluorometil)piridin-2-amina como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 391,1 [*M*+H]⁺.

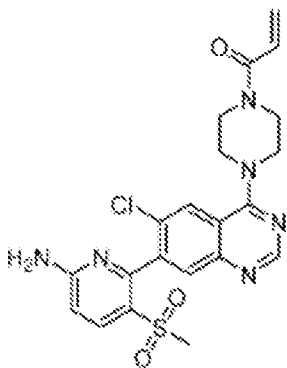
Etapas 5: 1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



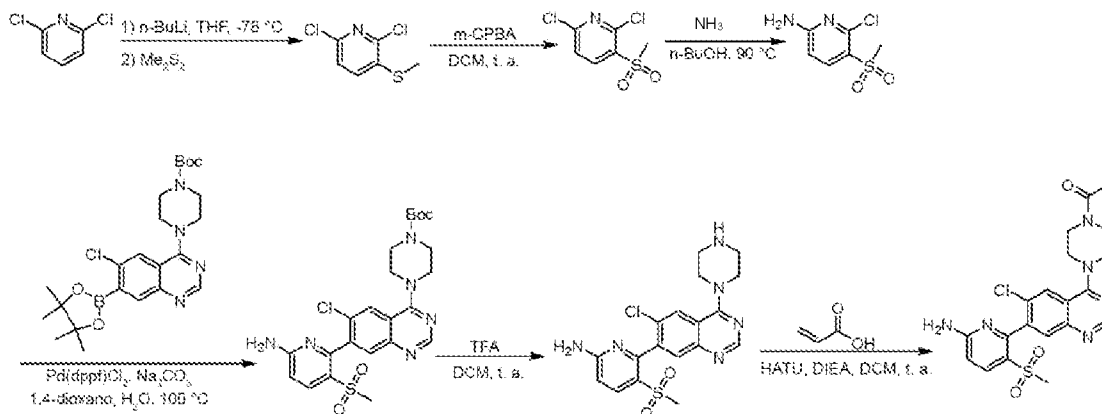
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacín-1-il)quinazolin-7-il]-5-(difluorometil)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,26 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (33,0 mg, 0,26 mmol), HATU (97,44 mg, 0,26 mmol) y ácido prop-2-enoico (18,48 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 60 min a 0 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/10) para dar un producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto por columna de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (3/7) para dar 3,2 mg (3 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(difluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacín-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 445,1 [*M*+H]⁺.

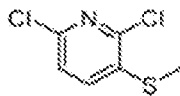
Ejemplo de referencia 41: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 2H), 6,53-6,16 (m, 2H), 5,81 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 42: 1-[4-[7-(6-amino-3-metanosulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacín-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

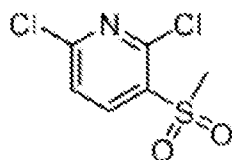


Etapa 1: 2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)piridina

- 5 Bajo nitrógeno, a una solución de 2,6-dicloropiridina (10,00 g, 67,57 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió lentamente *n*-butillitio (35,0 ml, 81,96 mmol, solución 2,5 M en hexano) y se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación, se añadió lentamente (metildisulfanil)metano (6,50 g, 69,00 mmol) a -78 °C y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con solución saturada de cloruro de amonio, se concentró a vacío, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (80 mlx3), se
- 10 secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 5,0 g (38 %) de 2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)piridina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 194,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2,6-dicloro-3-metanosulfonilpiridina

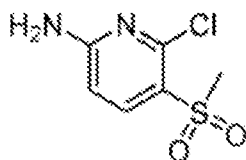
15



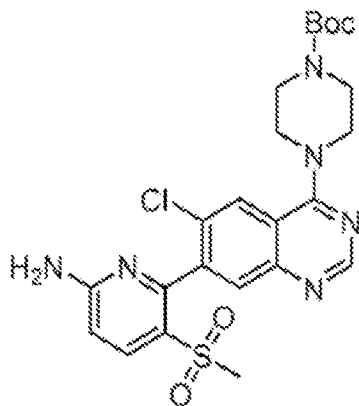
- A una solución de 2,6-dicloro-3-(metilsulfanil)piridina (1,00 g, 5,15 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido *m*-cloro-peroxibenzoico (3,50 g, 20,28 mmol) durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se desactivó la mezcla resultante con solución saturada de sulfito de sodio (40 ml) y se extrajo con diclorometano (80 mlx3). A continuación, se recogieron las capas orgánicas y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 1,6 g (producto bruto) de 2,6-dicloro-3-metanosulfonilpiridina como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 225,9 [M+H]⁺.
- 20

Etapa 3: 6-cloro-5-metanosulfonilpiridin-2-amina

25



- Bajo amoníaco, se agitó una solución de 2,6-dicloro-3-metanosulfonilpiridina (1,80 g, 7,96 mmol) en *n*-butanol (20 ml) durante 1 h a 90 °C. Se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 1,50 g (producto bruto) de 6-cloro-5-metanosulfonilpiridin-2-amina como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 207,0 [M+H]⁺.
- 30

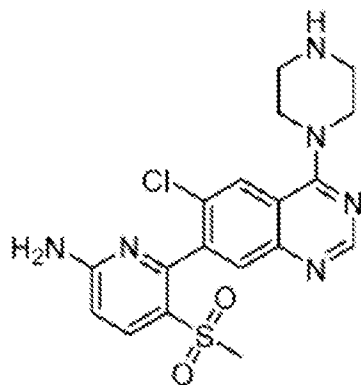
Etapa 4: 4-[7-(6-amino-3-metanosulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

- Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (400,0 mg, 0,84 mmol), 6-cloro-5-metanosulfonilpiridin-2-amina (200,0 mg, 0,97 mmol),

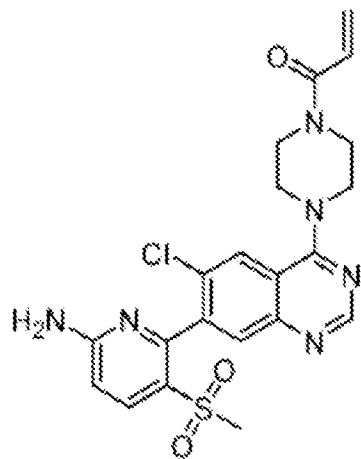
1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (80,0 mg, 0,10 mmol) y carbonato de sodio (200,0 mg, 1,89 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) durante 1 h a 100 °C. Después de haberse completado, se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera (30 mlx3). A continuación, se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 250 mg (57 %) de 4-[7-(6-amino-3-metanosulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 519,2 [M+H]⁺.

Etapa 5: 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metanosulfonilpiridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-(6-amino-3-metanosulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (240,0 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante. Esto dio como resultado 200 mg (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metanosulfonilpiridin-2-amina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 419,1 [M+H]⁺.

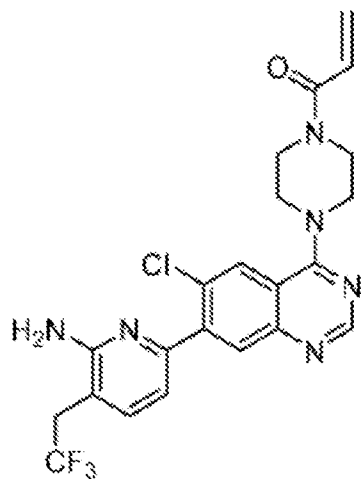
Etapa 6: 1-[4-[7-(6-amino-3-metanosulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



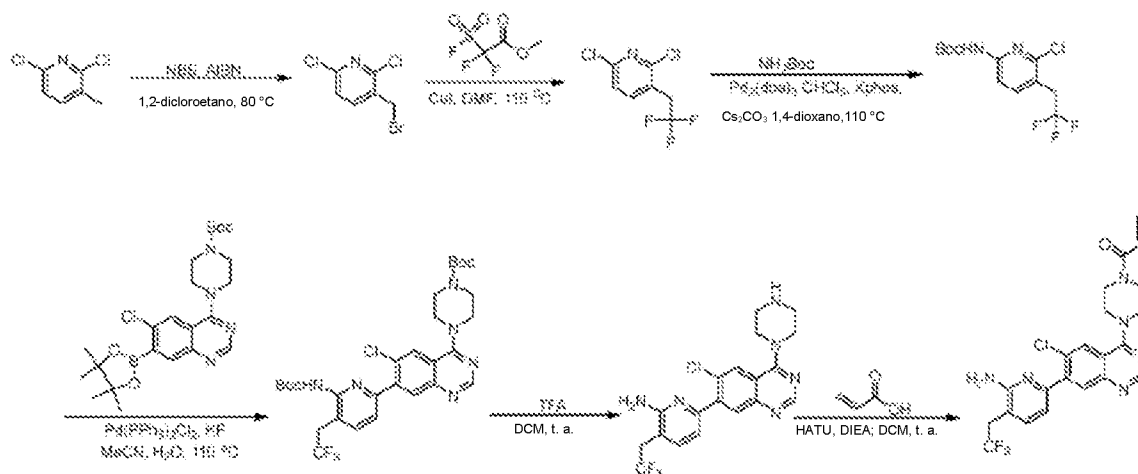
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-5-metanosulfonilpiridin-2-amina (100,0 mg de producto bruto), HATU (110,0 mg, 0,29 mmol), ácido prop-2-enoico (20,0 mg, 0,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 40 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₃ al 0,05 %-agua) y ACN (ACN al 28,0 % hasta al 70,0 % en 7 min); detector, UV a 220 nm. Esto dio como resultado 2,6 mg (2 %) de 1-[4-[7-(6-amino-3-metanosulfonilpiridin-2-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 473,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 42: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,05-3,92 (m, 8H), 2,99 (s, 3H).

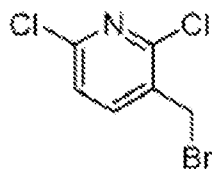
Ejemplo de referencia 43: 1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

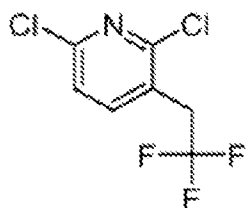


Etapas 1: 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina



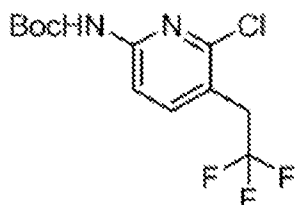
Se agitó una solución de 2,6-dicloro-3-metilpiridina (3,00 g, 18,52 mmol), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (300,0 mg, 1,83 mmol) y *N*-bromosuccinimida (3,50 g, 19,44 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) durante 12 h a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar 2,5 g (56 %) de 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 239,9 [*M*+*H*]⁺.

Etapas 2: 2,6-dicloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridina



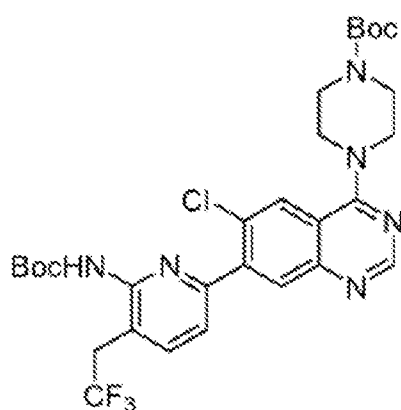
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 3-(bromometil)-2,6-dicloropiridina (1,00 g, 4,15 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (1,00 g, 5,21 mmol) y yoduro cuproso (79,05 mg, 0,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) durante 2 h a 110 °C. Después de haberse completado, se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (100 ml), se lavó con salmuera (20 mlx3). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (50:1) para dar 560,0 mg (59 %) de 2,6-dicloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 230,0 [M+H]⁺.

Etapas 3: *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



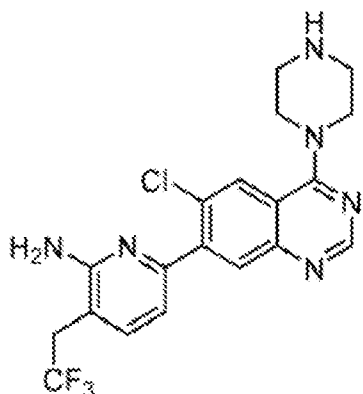
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 2,6-dicloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridina (560,0 mg, 2,44 mmol), carbamato de *terc*-butilo (570,4 mg, 4,87 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (126,0 mg, 0,12 mmol), XantPhos (140,9 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (1,59 g, 4,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) durante 1 h a 110 °C. Después de haberse completado, se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (50/1) para dar 230,0 mg (30 %) de *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 311,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: 4-[7-(6-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



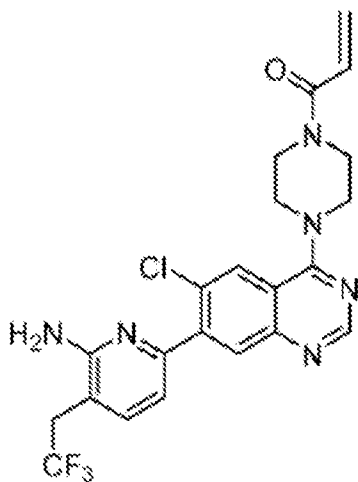
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (200,0 mg, 0,64 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (305,6 mg, 0,64 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (49,7 mg, 0,07 mmol) y fluoruro de potasio (112,2 mg, 1,93 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) durante 30 min a 110 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 200,0 mg (50 %) de 4-[7-(6-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 623,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-(6-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,16 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (10 ml) durante 2 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 100 mg (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 423,1 [M+H]⁺.

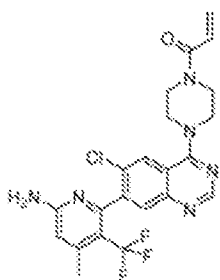
Etapas 6: 1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



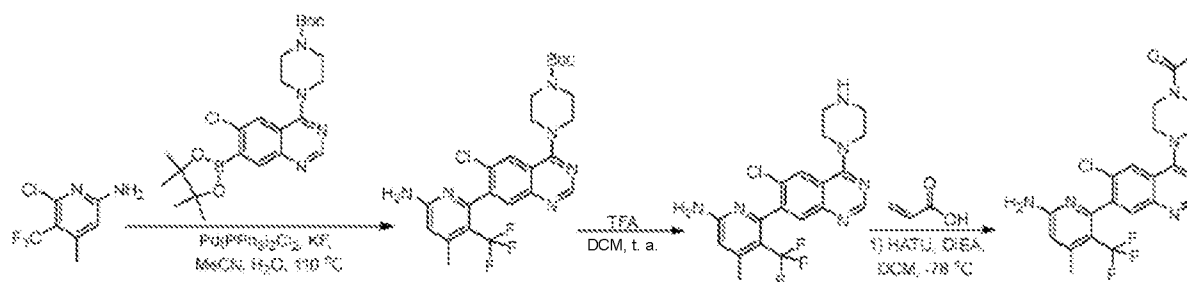
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (60,0 mg de producto bruto), ácido prop-2-enoico (10,2 mg, 0,14 mmol), HATU (64,7 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (36,7 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (4 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 22,0 mg (33 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 477,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 43: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, *ppm*) δ 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (s. a., 2H), 3,94-3,85 (m, 8H), 3,34-2,99 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 44: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

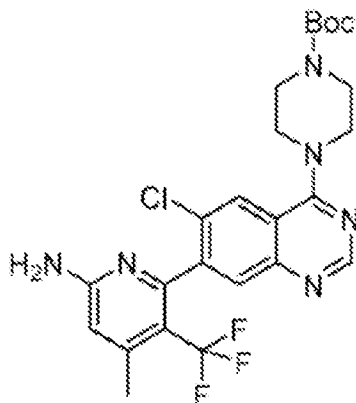


Vía de síntesis



5

Etapla 1: 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



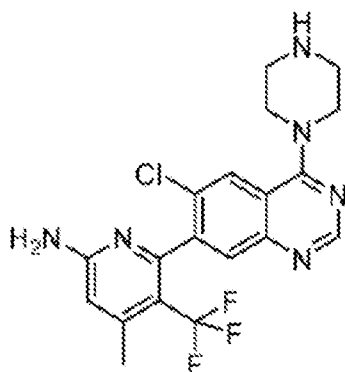
10

Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 6-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,00 g, 9,50 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,40 g, 11,42 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (666,6 mg, 0,95 mmol) y fluoruro de potasio (1,60 g, 28,50 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y agua (5 ml) durante 30 min a 100 °C. Después de haberse completado, se filtraron los sólidos. Se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 3,1 g (62 %) de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 523,2 [M+H]⁺.

15

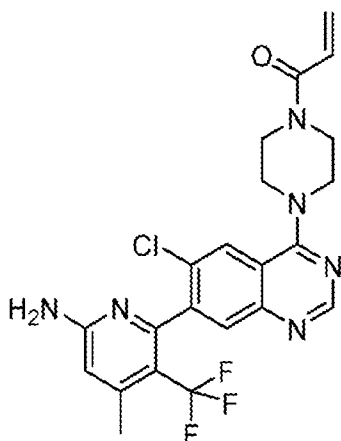
20

Etapla 2: 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 7,67 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y diclorometano (100 ml) durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 4,10 g (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,70 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 4H), 2,46 (s, 3H) CL-EM (ESI, m/z): 423,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

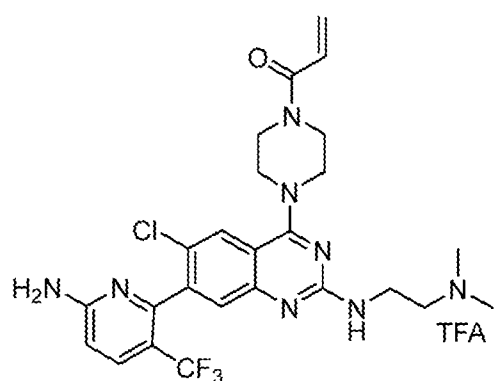
Etapas: 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



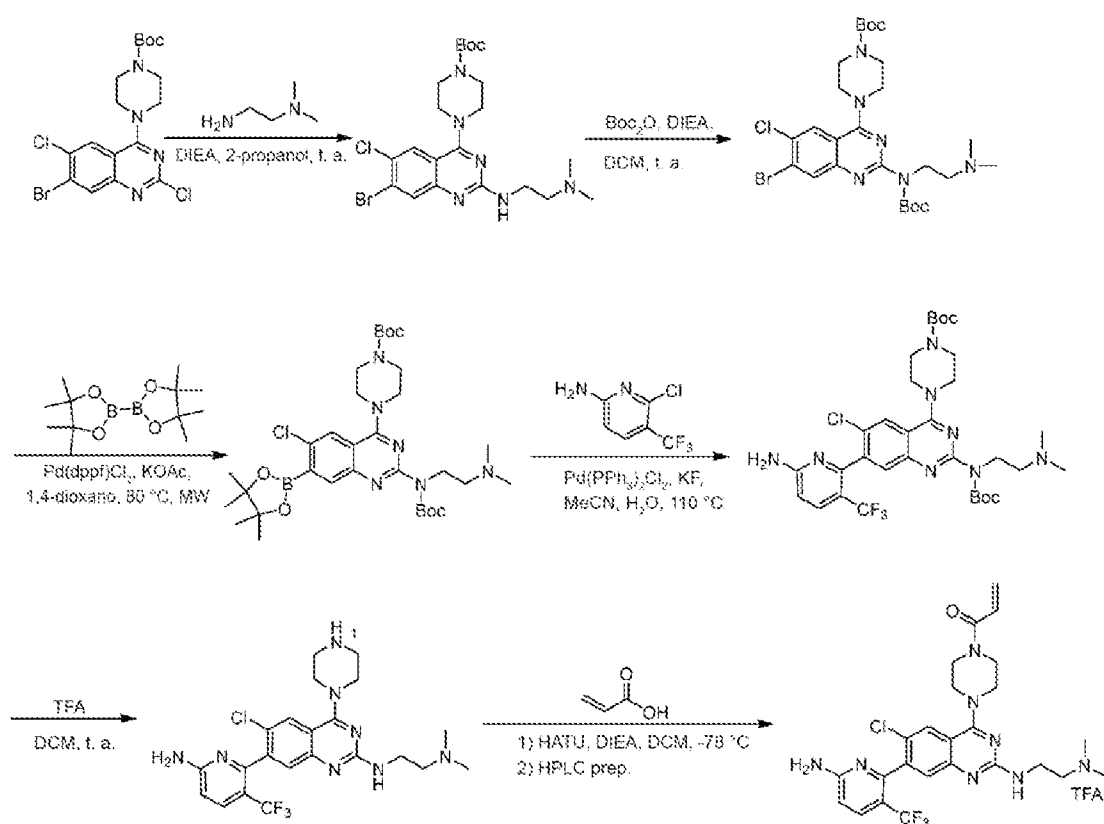
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,00 g, 7,10 mmol), ácido prop-2-enoico (600,3 mg, 8,33 mmol), HATU (4,20 g, 11,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,60 g, 35,47 mmol) en diclorometano (50 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3x80 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar un producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0-40/bicarbonato de amonio al 0,1 % en agua) para dar 2,1 g (62 %) de 1-(4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 477,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 44: RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8, 2,0$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 8H), 2,48-2,46 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 45: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona; sal de ácido trifluoroacético

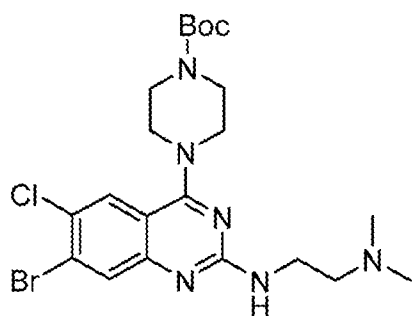


Vía de síntesis



5

Etapas: 4-(7-bromo-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

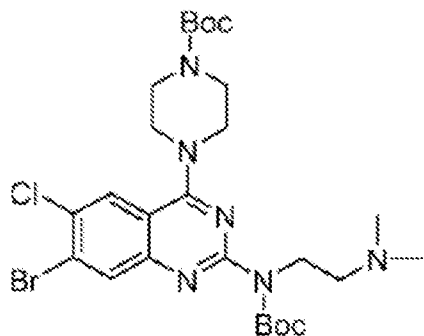


10

Se agitó una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 8,65 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,20 g, 17,38 mmol) y (2-aminoetil)dimetilamina (3,80 g, 43,40 mmol) en 2-

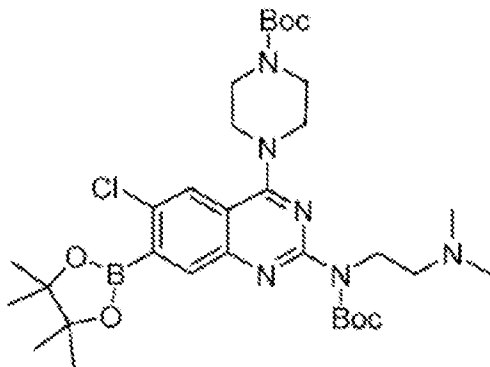
propanol (10 ml) durante 3 días a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 2,70 g (producto bruto) de 4-(7-bromo-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 513,1 [M+H]⁺.

- 5 Etapa 2: 4-(7-bromo-2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



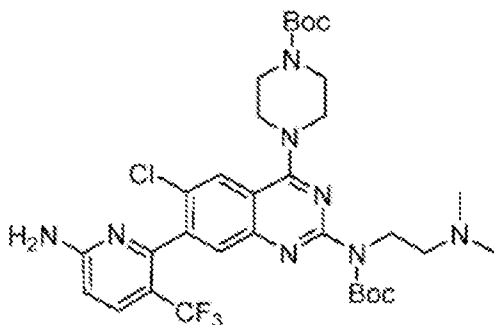
- 10 Se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,70 g de producto bruto), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,70 g, 7,88 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,40 g, 10,52 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 1,50 g (46 %) de 4-(7-bromo-2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 613,2 [M+H]⁺.

- 20 Etapa 3: 4-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



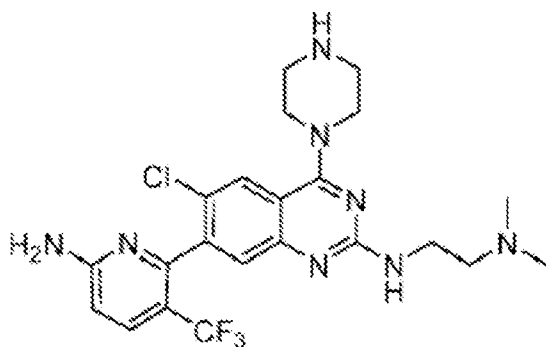
- 25 Bajo nitrógeno, se irradió una solución de 4-(7-bromo-2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 0,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,00 g, 4,08 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (66,7 mg, 0,09 mmol), acetato de potasio (240,2 mg, 2,45 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) con radiación microondas durante 2 h a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (200 ml) y se lavó con salmuera (80 ml x 3). A continuación, se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 480 mg (producto bruto) de 4-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido rojo oscuro. CL-EM (ESI, m/z): 661,4 [M+H]⁺.

- 35 Etapa 4: 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



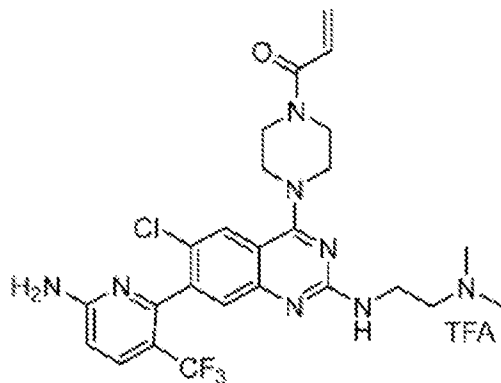
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 0,76 mmol), fluoruro de potasio (88,0 mg, 1,52 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (53,18 mg, 0,08 mmol) y 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (178,0 mg, 0,91 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) durante 60 min a 110 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar 200,0 mg (38 %) de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido negro. CL-EM (ESI, m/z): 695,3 [M+H]⁺.

Etapa 5: 6-(6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-[[*tert*-butoxi]carbonil][2-(dimetilamino)etil]amino]-6-cloroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (8 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante para dar 200,0 mg (producto bruto) de 6-(6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. CL-EM (ESI, m/z): 495,2 [M+H]⁺.

Etapa 6: 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona; sal de ácido trifluoroacético



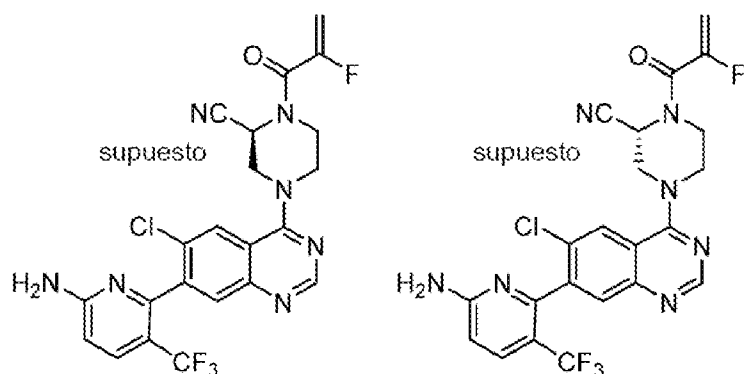
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150,0 mg, 0,30 mmol), HATU (138,4 mg, 0,36 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina

(469,8 mg, 3,63 mmol) y ácido prop-2-enoico (21,9 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua (60 ml), se extrajo con diclorometano (100 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar un producto bruto. A continuación, se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 15 % a B al 26 % en 7 min; 254/220 nm; Tr: 5,92 min para dar 22,5 mg (11 %) de 1-(4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]quinazolin-4-il]piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona; ácido trifluoroacético como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 549,2 [M+H]⁺.

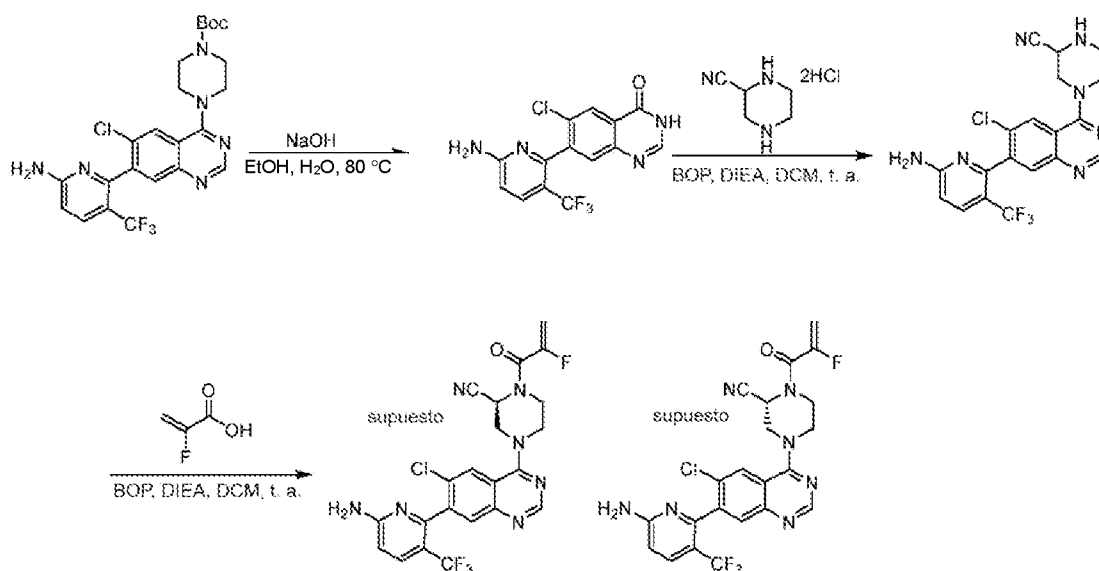
Ejemplo de referencia 45: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,31 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (s. a., 4H), 4,04-3,92 (m, 6H), 3,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 46a: (2*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacin-2-carbonitrilo

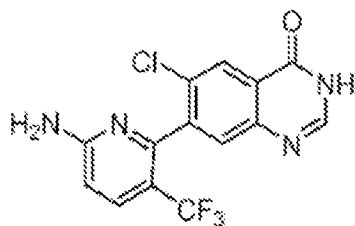
Ejemplo de referencia 46b: (2*R*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacin-2-carbonitrilo



Vía de síntesis

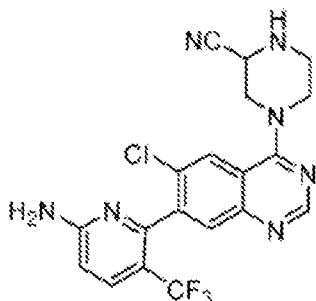


Etapas: 7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500,0 mg, 0,98 mmol) e hidróxido de sodio (80,0 mg, 2,00 mmol) en etanol (10 ml) y agua (1 ml) durante 2 h a 80 °C. Después de haberse completado, se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 7,0 con ácido clorhídrico en solución de 1,4-dioxano, se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar 150,0 mg (45 %) de 7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 341,0 [M+H]⁺.

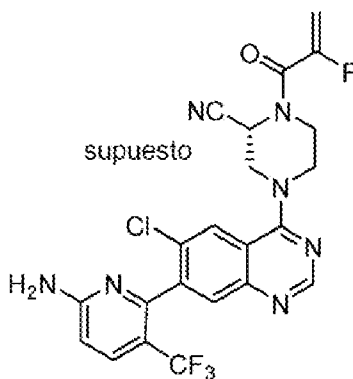
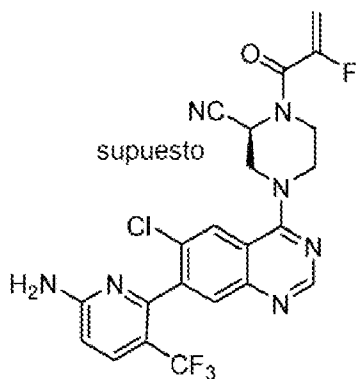
Etapas 2: 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-2-carbonitrilo



Se agitó una solución de piperacina-2-carbonitrilo (94,0 mg, 0,85 mmol), 7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (150,0 mg, 0,44 mmol), BOP (234,0 mg, 0,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,42 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante y se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 70,0 mg (37 %) de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-2-carbonitrilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 434,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: (2*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacina-2-carbonitrilo y

(2*R*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacina-2-carbonitrilo



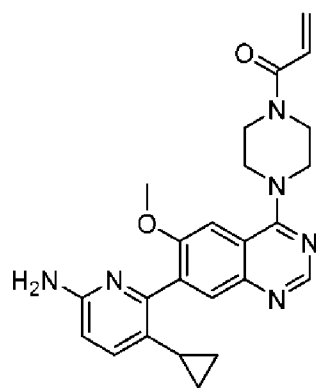
Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-2-carbonitrilo (70,0 mg, 0,16 mmol), ácido 2-fluoroprop-2-enoico (15,0 mg, 0,17 mmol), BOP (85,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (62,0 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 60 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano

(3x30 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar un producto bruto. A continuación, se preparó el producto bruto por HPLC prep. con la siguiente condición: columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 30 % a B al 70 % en 10 min; 254 nm. Se purificó el producto por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones (HPLC prep.-009): columna, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil, hex--HPLC y etanol-HPLC (retención de etanol al 40 %--HPLC en 10 min); detector, UV a 220/254 nm. Esto dio como resultado 5,6 mg (7 %) de (2*S*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacin-2-carbonitrilo (supuesto) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 506,1 $[M+H]^+$ y 6,0 mg (7 %) de (2*R*)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacin-2-carbonitrilo (supuesto) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 506,1 $[M+H]^+$.

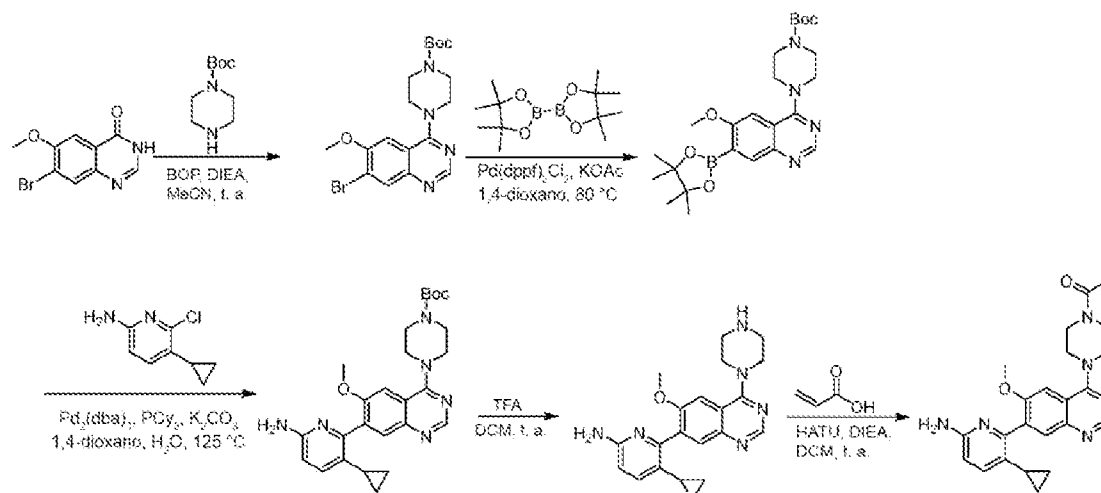
Ejemplo de referencia 46a: RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 5,67 (s. a., 1H), 5,55 (dd, $J = 4,0, 1,3$ Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dc, $J = 14,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (s. a., 1H), 3,72 (ddd, $J = 13,9, 10,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 46b: RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 5,67 (s. a., 1H), 5,55 (dd, $J = 4,0, 1,3$ Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dc, $J = 14,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (s. a., 1H), 3,72 (ddd, $J = 13,9, 10,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H).

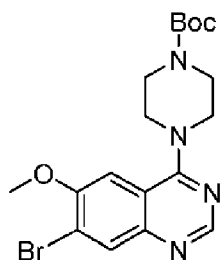
Ejemplo de referencia 47: 1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

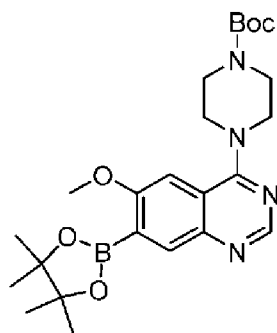


Etapas: 1-(4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



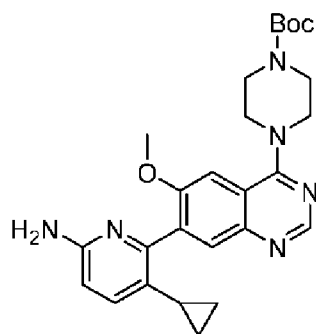
Se agitó una solución de 7-bromo-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (5,00 g, 19,60 mmol), piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (7,30 g, 39,19 mmol), BOP (17,30 g, 39,21 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,07 g, 39,23 mmol) en acetonitrilo (120 ml) durante 4 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1). Esto dio como resultado 5,00 g (60 %) de 4-(7-bromo-6-metoxiquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 506,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: 4-[6-metoxi-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-metoxiquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 4,73 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,80 g, 18,90 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (139,3 mg, 0,24 mmol), acetato de potasio (927,4 mg, 9,45 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) durante 2 h a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Esto dio como resultado 700,0 mg (31 %) de 4-[6-metoxi-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 471,3 [M+H]⁺.

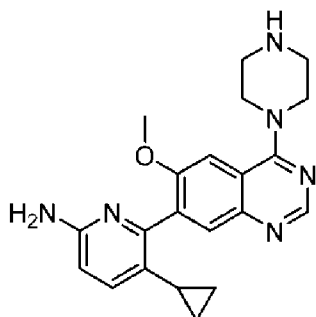
Etapas 3: 4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-metoxi-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,43 mmol), 6-cloro-5-ciclopropilpiridin-2-amina (71,6 mg, 0,43 mmol), Pd₂(dba)₃ (19,5 mg, 0,02 mmol), triciclohexilfosfina (12,0 mg, 0,04 mmol) y carbonato de potasio (117,5 mg, 0,85 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) durante 30 min a 110 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con

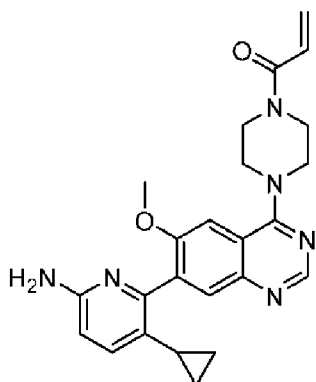
diclorometano/metanol (20/1). Esto dio como resultado 100,0 mg (49 %) de 4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite blanquecino. CL-EM (ESI, m/z): 477,3 [M+H]⁺.

5 Etapas 4: 5-ciclopropil-6-[6-metoxi-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]piridin-2-amina



10 Se agitó una solución de 4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,21 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (10 ml) durante 1 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la mezcla resultante. Esto dio como resultado 100 mg (producto bruto) de 5-ciclopropil-6-[6-metoxi-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]piridin-2-amina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 377,2 [M+H]⁺.

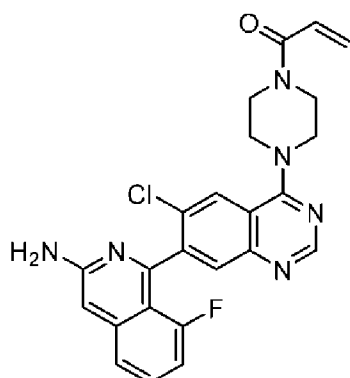
15 Etapas 5: 1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



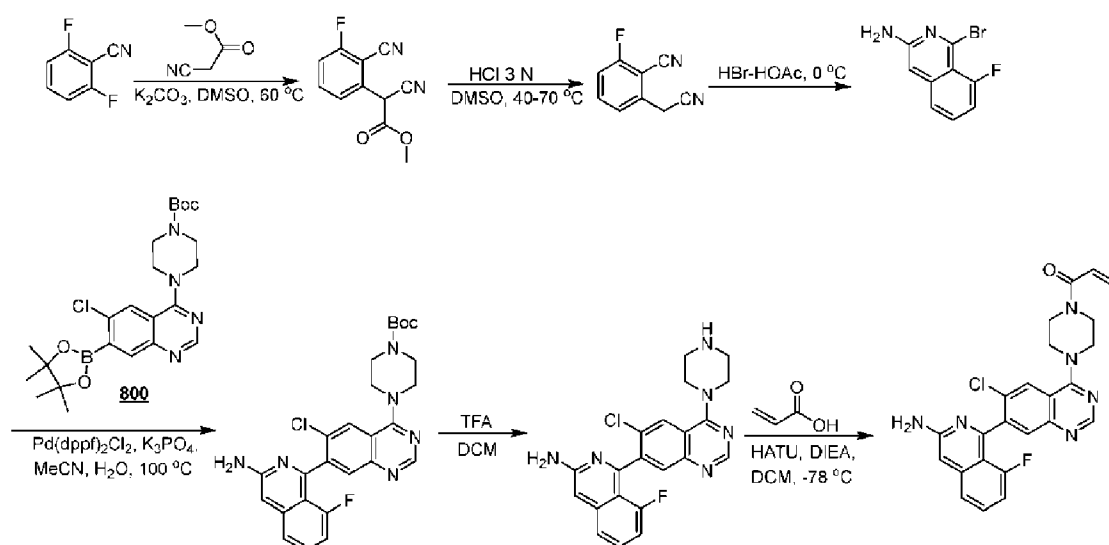
20 Se agitó una solución de 5-ciclopropil-6-[6-metoxi-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]piridin-2-amina (50,0 mg, 0,13 mmol), ácido prop-2-enoico (10,0 mg, 0,14 mmol), HATU (60,6 mg, 0,16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (20,6 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 1 h a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con (1 ml) y se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Esto dio como resultado 19,6 mg (34 %) de 1-[4-[7-(6-amino-3-ciclopropilpiridin-2-il)-6-metoxiquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 431,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo de referencia 47:** RMN de ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (s. a., 2H), 3,92-3,78 (m, 11H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,69-0,66 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H).

30 **Ejemplo de referencia 48** 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

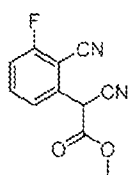


Vía de síntesis



5

Etapa 1: 2-ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo



10

Se agitó una solución de 2,6-difluorobenzonitrilo (10,00 g, 71,89 mmol), 2-cianoacetato de metilo (7,50 g, 75,69 mmol) y carbonato de potasio (20,00 g, 144,71 mmol) en DMSO (50 ml) durante 12 h a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (100 ml). Se recogieron los sólidos por filtración. Esto dio como resultado 11,5 g (73 %) de 2-ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 219,0 [M+H]⁺.

15

Etapa 2: 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo

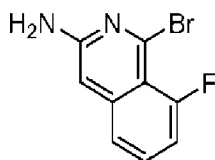


20

Se agitó una solución de 2-ciano-2-(2-ciano-3-fluorofenil)acetato de metilo (1,00 g, 4,58 mmol) en DMSO (8 ml) y solución de cloruro de hidrógeno (6 M) (2 ml) durante 12 horas a 70 °C. Después de haberse completado, se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 9,0 con solución de carbonato de sodio. Se recogieron los sólidos por

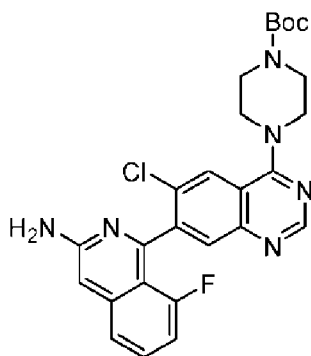
filtración. Esto dio como resultado 700,0 mg (95 %) de 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo como un sólido gris. CL-EM (ESI, m/z): 161,0 [M+H]⁺.

Etapas 3: 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina



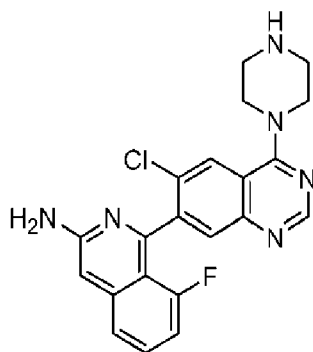
Se agitó una solución de 2-(cianometil)-6-fluorobenzonitrilo (3,00 g, 18,73 mmol) en HBr/AcOH (40 %) (15 ml) durante 30 min a 0 °C. Después de haberse completado, se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 8,0 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se recogieron los sólidos por filtración. Esto dio como resultado 1,70 g (38 %) de 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 241,0 [M+H]⁺.

Etapas 4: 4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



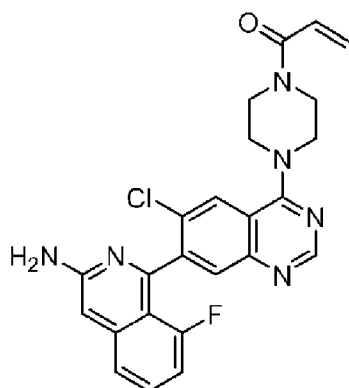
Se agitó una suspensión de 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,48 mmol), 1-bromo-8-fluoroisoquinolin-3-amina (600,0 mg, 2,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (183,0 mg, 0,25 mmol) y K₃PO₄ (1,00 g, 4,71 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (0,2 ml) durante 60 min a 100 °C. Después de haberse completado, se concentró la solución resultante y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con salmuera (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 200,0 mg (9 %) de 4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido marrón. CL-EM (ESI, m/z): 509,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-8-fluoroisoquinolin-3-amina



Se agitó una solución de 4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,39 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (6 ml) durante 60 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Esto dio como resultado 300 mg (producto bruto) de 1-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-8-fluoroisoquinolin-3-amina como un aceite marrón. CL-EM (ESI, m/z): 409,2 [M+H]⁺.

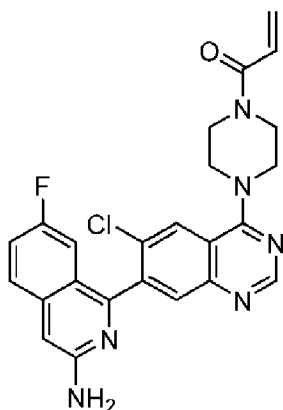
Etapla 6: 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



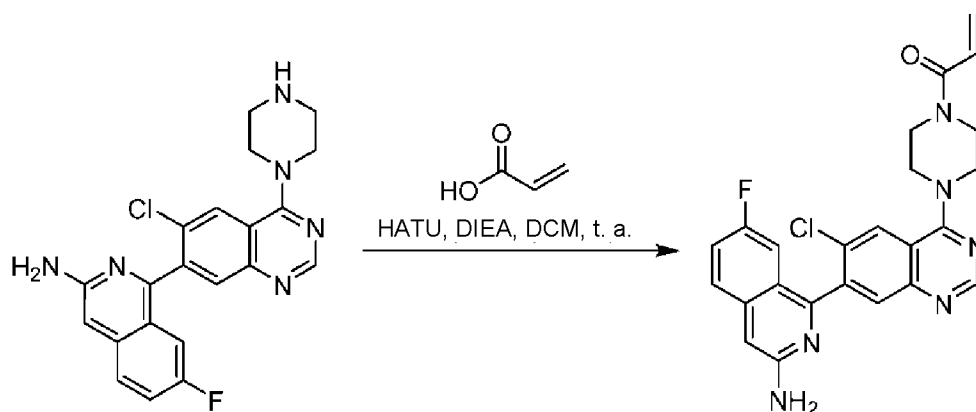
5 Se agitó una solución de 1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-8-fluoroisoquinolin-3-amina (100,0 mg de producto bruto), ácido prop-2-enoico (53,0 mg, 0,73 mmol), HATU (109,0 mg, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (155,0 mg, 1,20 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 30 % a B al 70 % en 10 min; 254 nm. Esto dio como resultado 9,1 mg (8 %) de 1-[4-[7-(3-amino-8-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 463,1 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo de referencia 48:** RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 6,89-6,76 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,88 (s. a., 6H), 3,79 (s. a., 2H).

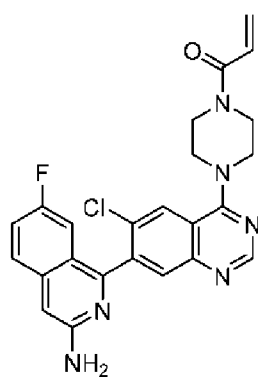
20 **Ejemplo de referencia 49:** 1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloroquinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



25 **Vía de síntesis**



Etapas: 1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl]piperacin-1-yl]prop-2-en-1-ona



5

Se agitó una solución de 1-[6-cloro-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il]-7-fluoroisoquinolin-3-amina (100,0 mg, 0,24 mmol), HATU (111,6 mg, 0,29 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (63,2 mg, 0,49 mmol) y ácido prop-2-enoico (17,6 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con salmuera (40 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 30 % a B al 70 % en 10 min; 254 nm. Esto dio como resultado 3,8 mg (3 %) de 1-[4-[7-(3-amino-7-fluoroisoquinolin-1-yl)-6-chloroquinazolin-4-yl]piperacin-1-yl]prop-2-en-1-ona como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 463,1 [*M*+*H*]⁺.

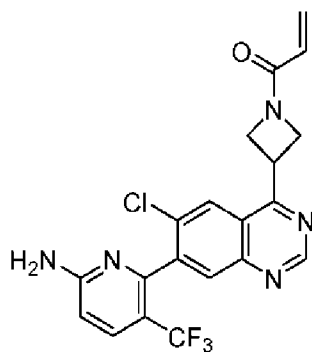
10

15

Ejemplo de referencia 49: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,96-3,93 (m, 4H).

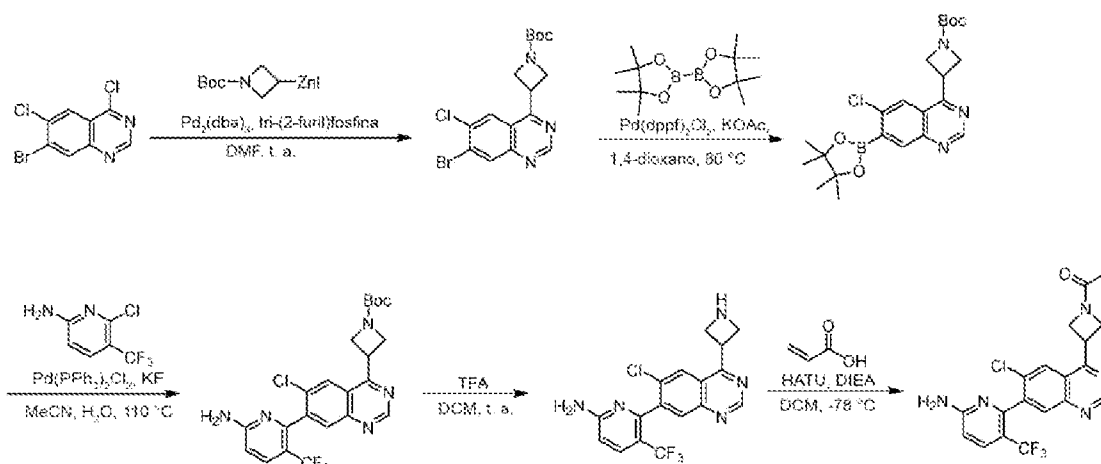
20

Ejemplo de referencia 50: 1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-chloroquinazolin-4-il]acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

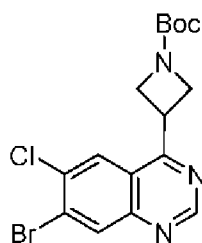


25

Vía de síntesis

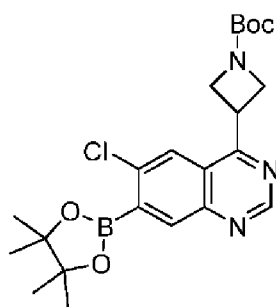


Etapla 1: 3-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



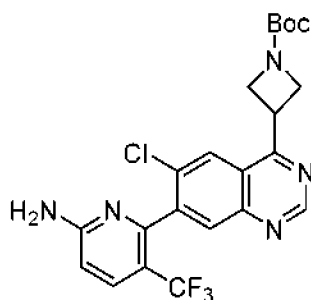
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (6,00 g, 21,59 mmol), [1-[(*terc*-butoxi)carbonil]acetidin-3-il](yodo)cinc (30 ml, 15,49 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (998,0 mg, 0,96 mmol) y tri-2-furilfosfina (500,0 mg, 2,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se lavó con salmuera (100 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar 3,3 g (42 %) de 3-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 398,0 [M+H]⁺.

Etapla 2: 3-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



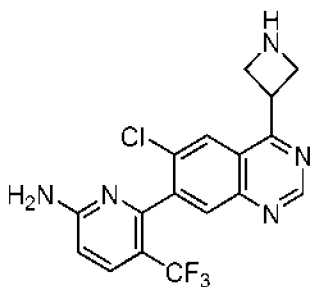
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 3-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 5,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (400,6 mg, 0,55 mmol), acetato de potasio (1,48 g, 15,08 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,88 g, 15,28 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) durante 2 h a 80 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con diclorometano (150 ml). Después de haberse filtrado, se recogió el filtrado, se concentró a vacío, se lavó con éter de petróleo (10 mlx3). Esto dio como resultado 1,4 g (producto bruto) de 3-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 446,2 [M+H]⁺.

Etapla 3: 3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



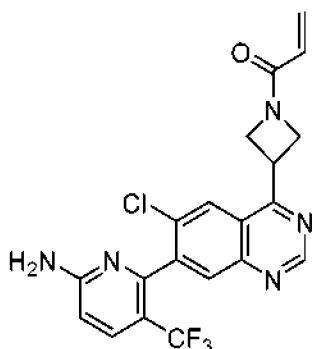
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 3-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 3,14 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (220,5 mg, 0,31 mmol), fluoruro de potasio (380,0 mg, 6,54 mmol) y 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (620,0 mg, 3,15 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agua (5 ml) durante 60 min a 110 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Esto dio como resultado 600,0 mg (40 %) de 3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido rojo oscuro. CL-EM (ESI, m/z): 480,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: 6-[4-(acetidin-3-il)-6-cloroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]acetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300,0 mg, 0,63 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (15 ml) durante 20 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Esto dio como resultado 320 mg (producto bruto) de 6-[4-(acetidin-3-il)-6-cloroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido rojo oscuro. CL-EM (ESI, m/z): 380,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona

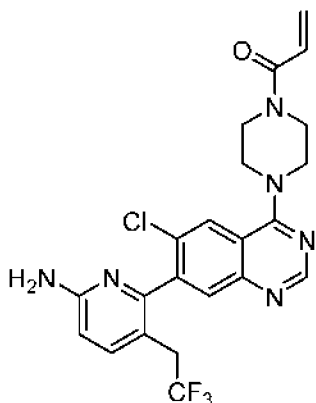


Se agitó una solución de 6-[4-(acetidin-3-il)-6-cloroquinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (300,0 mg, 0,79 mmol), HATU (300,8 mg, 0,79 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (408,4 mg, 3,16 mmol) y ácido prop-2-enoico (57,0 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (15 ml) durante 60 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1). A continuación, se purificó el producto bruto por HPLC prep. con las siguientes condiciones: columna: columna XBridge Prep OBD C18 de 30x150 mm, 5 μm; fase móvil A: agua

(10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; gradiente: de B al 20 % a B al 50 % en 7 min; 254/220 nm; Tr: 6,62 min para dar 141,2 mg (41 %) de 1-(3-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]acetidin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

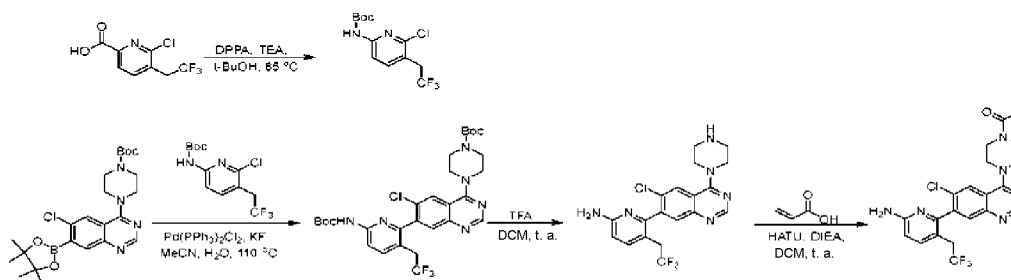
5 **Ejemplo de referencia 50:** RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 9,33 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 9,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 17,0, 2,1$ Hz, 1H), 5,78 (ddd, $J = 10,2, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H).

10 **Ejemplo de referencia 51:** 1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

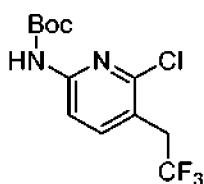


Vía de síntesis

15



Etapas 1: *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo



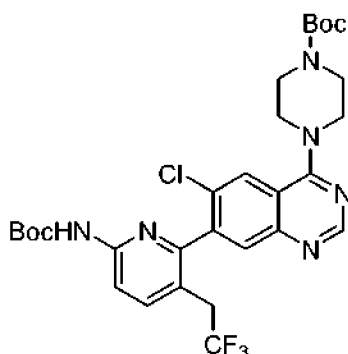
20

Se agitó una solución de ácido 6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-carboxílico (300,0 mg, 1,25 mmol), acida difenilfosforilica (0,27 ml, 1,25 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,25 mmol) en 2-metil-1-propanol (10 ml) a 85 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (90/10) para dar *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]carbamato de *terc*-butilo (100,0 mg, 0,32 mmol, rendimiento de un 25,7 %) como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 311,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

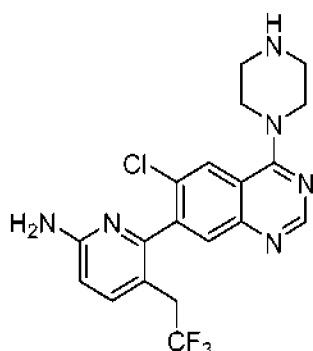
Etapas 2: 4-[7-[6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30



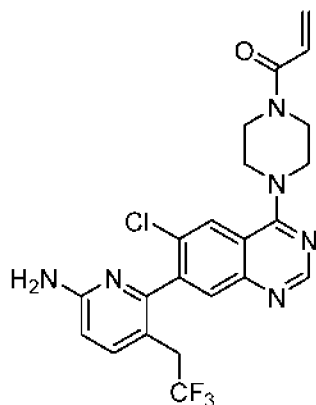
5 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (183,4 mg, 0,39 mmol), *N*-[6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]carbamato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,32 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (22,7 mg, 0,03 mmol) y fluoruro de potasio (56,0 mg, 0,97 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,5 ml) a 110 °C durante 20 min. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (95/5) para dar 4-[7-[6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,13 mmol, rendimiento de un 39,9 %) como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 623,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: 6-(6-cloro-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina



15 Se agitó una solución de 4-[7-[6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,08 mmol) en TFA (2 ml) y diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío. Se llevó el material a la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (ESI, m/z): 423,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

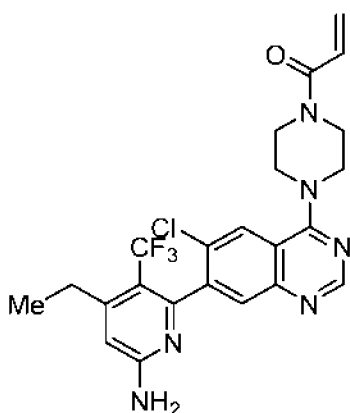


25

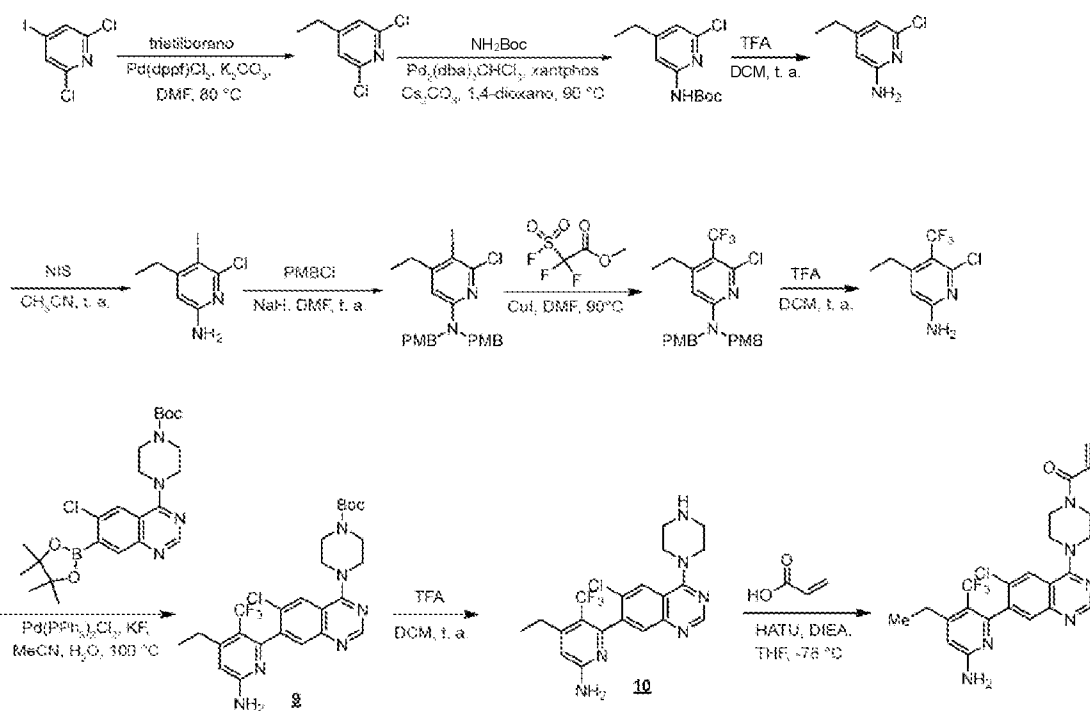
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-4-piperacín-1-il-quinazolin-7-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,12 mmol), ácido acrílico (8,5 mg, 0,12 mmol), HATU (54,0 mg, 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (22,9 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C durante 30 min. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (95/5) para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacín-1-il]prop-2-en-1-ona (7,6 mg, rendimiento de un 13,5 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 477,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 51: RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 1H).

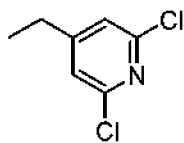
Ejemplo de referencia 52: 1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacín-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

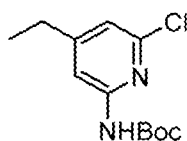


Etapas 1: 2,6-dicloro-4-etilpiridina



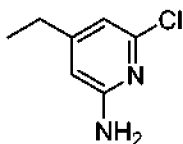
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (10,00 g, 36,51 mmol), trietilborano (36,0 ml, 36,00 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (2,67 g, 3,65 mmol) y carbonato de potasio (10,00 g, 72,36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) durante 60 min a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (150 mlx3), se lavó con salmuera (150 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/97) para dar 6,3 g (98 %) de 2,6-dicloro-4-etilpiridina como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 176,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(6-cloro-4-etilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



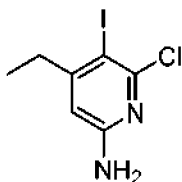
Se agitó una solución de 2,6-dicloro-4-etilpiridina (3,00 g, 17,04 mmol), carbamato de *tert*-butilo (2,20 g, 18,78 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (880,0 mg, 0,85 mmol), XantPhos (985,0 mg, 1,70 mmol) y carbonato de cesio (11,00 g, 33,76 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) durante 60 min a 90 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado 3,3 g (69 %) de N-(6-cloro-4-etilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 257,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-cloro-4-etilpiridin-2-amina

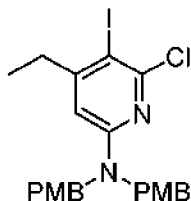


Se agitó una solución de N-(6-cloro-4-etilpiridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (3,00 g, 11,68 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y diclorometano (70 ml) durante 60 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con agua (30 ml), se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 7,0 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) para dar 1,52 g (83 %) de 6-cloro-4-etilpiridin-2-amina como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 157,0 [M+H]⁺.

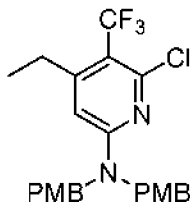
Etapa 4: 6-cloro-4-etil-5-yodopiridin-2-amina



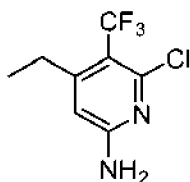
Se agitó una solución de 6-cloro-4-etilpiridin-2-amina (1,50 g, 9,58 mmol) y NIS (2,16 g, 9,60 mmol) en acetonitrilo (70 ml) durante 2 h a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 1,73 g (64 %) de 6-cloro-4-etil-5-yodopiridin-2-amina como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 282,9 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-cloro-4-etil-5-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina

- 5 Se agitó una solución de 6-cloro-4-etil-5-yodopiridin-2-amina (1,05 g, 3,72 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,75 g, 11,17 mmol) e hidruro de sodio (270,0 mg, 11,25 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15,00 ml) durante 60 min a 25 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 1,10 g (57 %) de 6-cloro-4-etil-5-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina como un sólido. CL-EM (ESI, m/z): 523,1 [M+H]⁺.

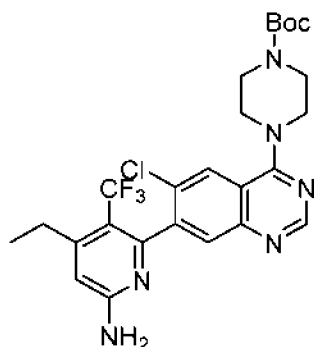
Etapas 6: 6-cloro-4-etil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

- 15 Se agitó una solución de 6-cloro-4-etil-5-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]piridin-2-amina (1,20 g, 2,30 mmol), yoduro de cobre(I) (0,87 g, 4,60 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,58 ml, 4,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 90 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 0,70 g (70 %) de 6-cloro-4-etil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. CL-EM (ESI, m/z): 465,1 [M+H]⁺.

Etapas 7: 6-cloro-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

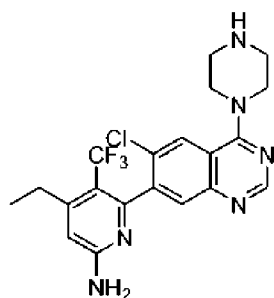
- 30 Se agitó una solución de 6-cloro-4-etil-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,20 g, 2,58 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) a 40 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con agua (50 ml), se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/10) para dar 0,59 g (89,6 %) de 6-cloro-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. CL-EM (ESI, m/z): 225,0 [M+H]⁺.

Etapas 8: 4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



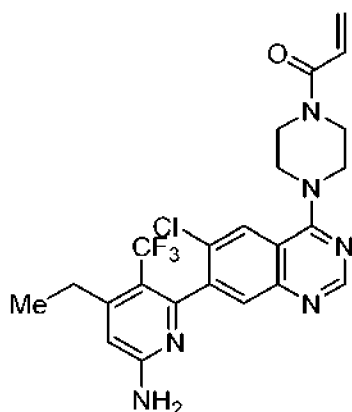
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de 6-cloro-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (560,0 mg, 2,49 mmol), 4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,42 g, 2,99 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (175,5 mg, 0,25 mmol) y fluoruro de potasio (289,7 mg, 4,99 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) a 90 °C durante 1 hora. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/20) para dar 250,0 mg (18,7 %) de 4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo. CL-EM (ESI, *m/z*): 537,2 [M+H]⁺.

Etapa 9: 6-(6-cloro-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il)-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250,0 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con agua (50 ml), se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/5) para dar 142,0 mg (70 %) de 6-(6-cloro-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il)-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. CL-EM (ESI, *m/z*): 437,1 [M+H]⁺.

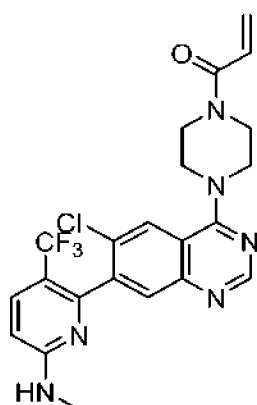
Etapa 10: 1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



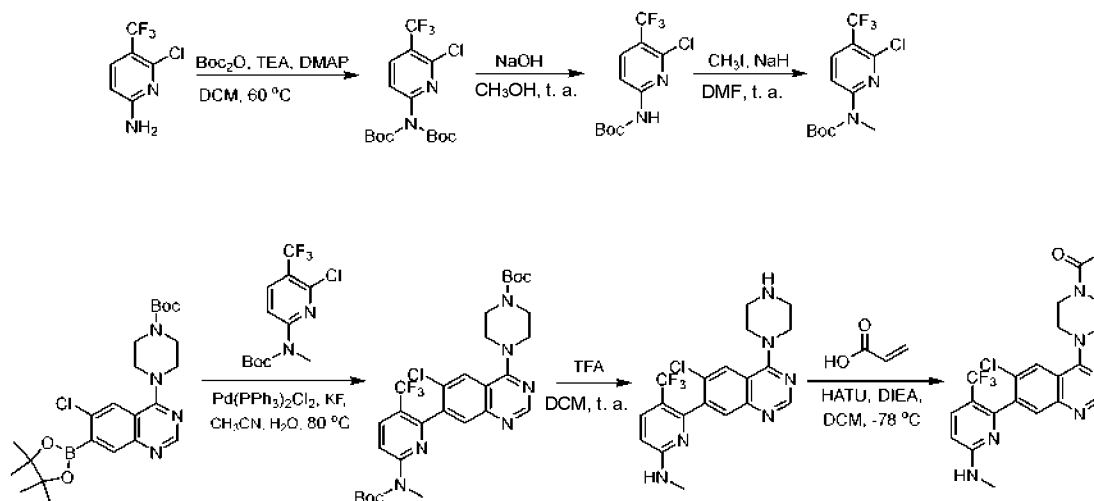
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-4-piperacín-1-il-quinazolin-7-il)-4-etil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (211,0 mg, 0,48 mmol), ácido acrílico (0,05 ml, 0,72 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,74 mmol) y HATU (220,4 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (7 ml) a -78 °C durante 0,5 horas. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 48,4 mg (20,1 %) de 1-[4-[7-[6-amino-4-etil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]piperacín-1-il]prop-2-en-1-ona. CL-EM (ESI, *m/z*): 491,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 52: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,67 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88-6,81 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s. a., 7H), 3,78 (s. a., 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

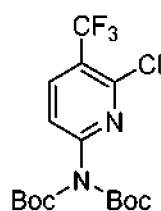
Ejemplo de referencia 53: 1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacín-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

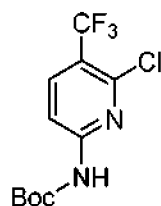


Etapas: 1-*N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]-*N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo



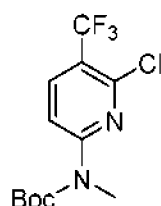
Se agitó una solución de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,04 g, 5,29 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,30 g, 10,54 mmol), trietilamina (1,55 g, 15,32 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (70 mg, 0,57 mmol) en diclorometano (6 ml) durante 120 min a 60 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (0~20 %) para dar 1,37 g (65 %) de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]-*N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo como un sólido. CL-EM (ESI, *m/z*): 397,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo



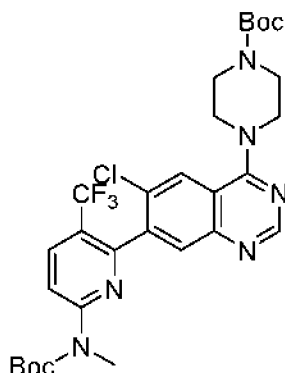
Se agitó una solución de *N*-[(*tert*-butoxi)carbonil]-*N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (1,37 g, 3,45 mmol) e hidróxido de sodio (848,0 mg, 21,20 mmol) en agua (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) durante 120 min a 70 °C. Después de haberse completado, se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 7,0 con HCl/1,4-dioxano, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (0~30 %) para dar 523,0 mg (70 %) de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo como un sólido. CL-EM (ESI, *m/z*): 297,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-metilcarbamato de *tert*-butilo



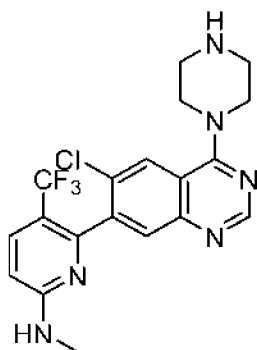
A una solución de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (11 ml) se le añadió hidruro de sodio (206,0 mg, 8,58 mmol), se agitó durante 5 min a 0 °C. A continuación, se añadió yodometano (1,00 g, 7,04 mmol) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con (80 mlx3), se lavó con (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/ acetato de etilo (0~30 %) para dar 1,00 g (95 %) de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-metilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido. CL-EM (ESI, *m/z*): 311,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: 4-[7-(6-[(*tert*-butoxi)carbonil](metil)amino]-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



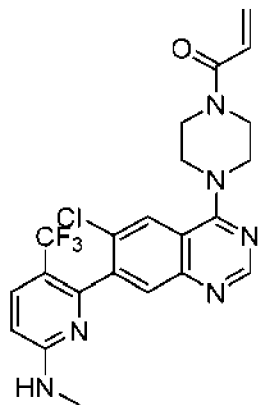
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de *N*-[6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-metilcarbamato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,64 mmol), 4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (360,0 mg, 0,76 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (45,0 mg, 0,064 mmol) y fluoruro de potasio (120,0 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (0,6 ml) durante 30 min a 80 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (0~10 %) para dar 380 mg (95 %) de 4-[7-(6-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido. CL-EM (ESI, *m/z*): 623,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-(6-[[*tert*-butoxi]carbonil](metil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (380,0 mg, 0,61 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y diclorometano (10 ml) durante 30 min a 25 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante para dar 450,0 mg (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un aceite marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 523,2 [M+H]⁺.

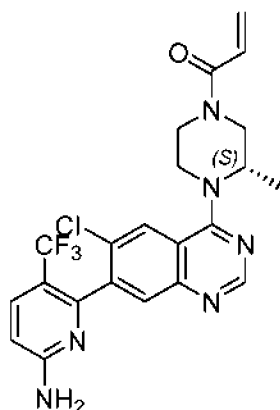
Etapas 6: 1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il]-*N*-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (420,0 mg, 0,99 mmol), ácido prop-2-enoico (97,0 mg, 1,35 mmol), HATU (410,0 mg, 1,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 6,05 mmol) en diclorometano (10 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (80 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (0~10 %) para dar 40,1 mg (8 %) de 1-(4-[6-cloro-7-[6-(metilamino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]quinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido. CL-EM (ESI, *m/z*): 477,1 [M+H]⁺.

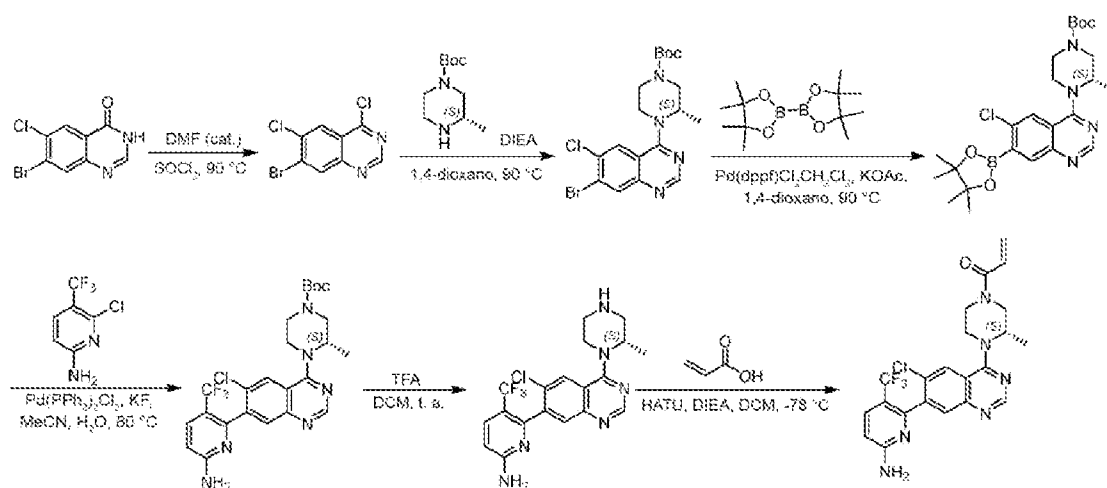
Ejemplo de referencia 53: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 9,0, 0,9 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,96-3,91 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 54: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

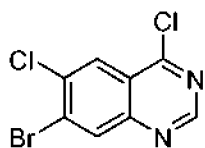


Vía de síntesis

5



Etapas 1: 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina

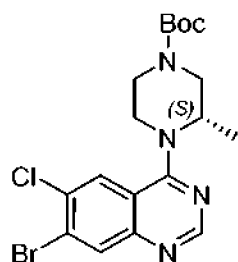


10

A una solución de 7-bromo-6-cloro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10,00 g, 38,54 mmol) en cloruro de tionilo (40 ml) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) y se agitó durante 3 h a 90 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante. Esto dio como resultado 11,00 g (producto bruto) de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 276,9 [M+H]⁺.

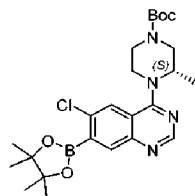
15

Etapas 2: (3S)-4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



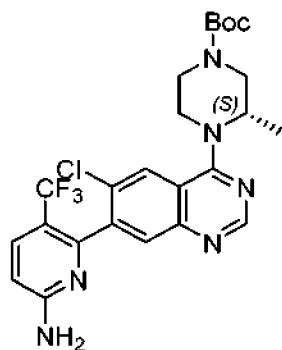
Se agitó una solución de 7-bromo-4,6-dicloroquinazolina (10,00 g, 35,98 mmol), (3S)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,90 g, 54,424 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,3 g, 71,96 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) durante 1 h a 90 °C. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 10,00 g (63 %) de (3S)-4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 441,1 [M+H]⁺.

- 10 Etapas 3: (3S)-4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



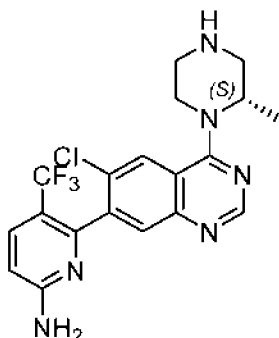
- 15 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (3S)-4-(7-bromo-6-cloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,26 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,73 g, 6,81 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (186,0 mg, 0,23 mmol) y acetato de potasio (450 mg, 4,585 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) durante 1 h a 90 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una fase inversa con agua:acetonitrilo (5 %~60 %). Esto dio como resultado 1,2 g (36 %) de (3S)-4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 489,2 [M+H]⁺.

- 25 Etapas 4: (3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



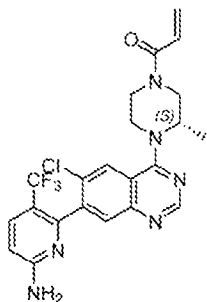
- 30 Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (3S)-4-[6-cloro-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (800,0 mg, 1,64 mmol), 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (257,0 mg, 1,31 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (115,0 mg, 0,16 mmol) y fluoruro de potasio (190,0 mg, 3,27 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y agua (1 ml) durante 1 h a 110 °C. Después de haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1/20) para dar 80,0 mg (9 %) de (3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 523,2 [M+H]⁺.

- 40 Etapas 5: 6-[6-cloro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,19 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) y diclorometano (3 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Después de haberse completado, se concentró a vacío la solución resultante, se diluyó con agua (50 ml), se ajustó el pH de la solución resultante a pH = 8 con solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (100 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 90 mg (producto bruto) de 6-[6-cloro-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido gris. CL-EM (ESI, m/z): 423,1 [M+H]⁺.

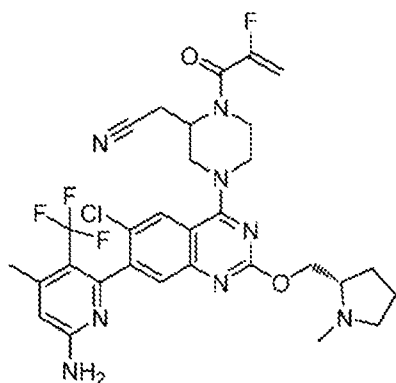
Etapla 6: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



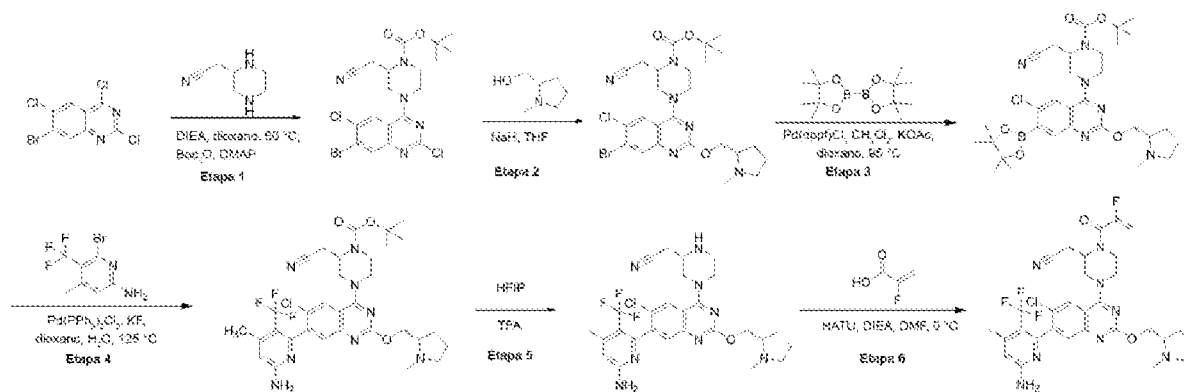
Se agitó una solución de 6-[6-cloro-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200,0 mg, 0,47 mmol), ácido prop-2-enoico (41,0 mg, 0,57 mmol), HATU (270,0 mg, 0,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (122,0 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min a -78 °C. Después de haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua (1 ml), se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con salmuera (80 mlx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1). Se preparó el producto por HPLC prep. con la siguiente condición: columna: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN; caudal: 20 ml/min; gradiente: de B al 30 % a B al 70 % en 10 min; 254 nm. Esto dio como resultado 30,5 mg (14 %) de 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloroquinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 477,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 54: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,92-6,80 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 16,9, 5,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,23-4,05 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 55: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperacin-2-il]acetonitrilo

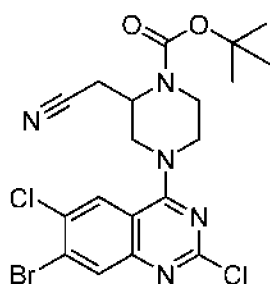


Vía de síntesis



5

Etapa 1: 4-(7-bromo-2,6-dichloroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



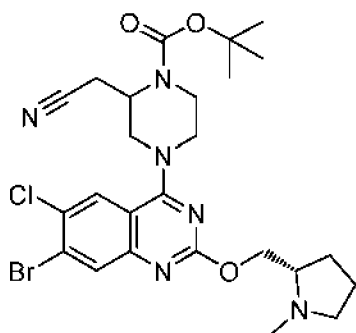
10

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloroquinazolina (536,5 mg, 1,67 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 ml, 6,00 mmol) y diclorhidrato de 2-piperacin-2-ilacetronitrilo (300 mg, 1,50 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a t. a., a continuación, se añadió 4-dimetilaminopiridina (37,5 mg, 0,303 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1022 mg, 4,54 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t. a. durante 18 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-(7-bromo-2,6-dichloroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (562 mg, 74 %). CLEM (ESI, *m/z*): 501,9 [M+H]⁺.

15

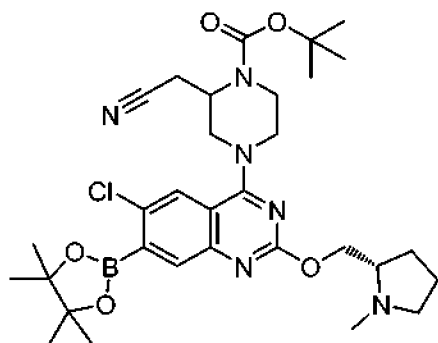
20

Etapa 2: 4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



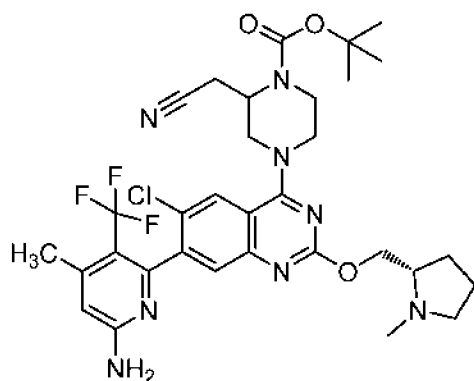
A una solución de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol (0,334 ml, 2,70 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en masa) en aceite (108 mg, 2,70 mmol) a temperatura ambiente, a continuación, se agitó durante 20 minutos. Se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 0,90 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se desactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (224 mg, 43 %). CLEM (ESI, m/z): 579,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



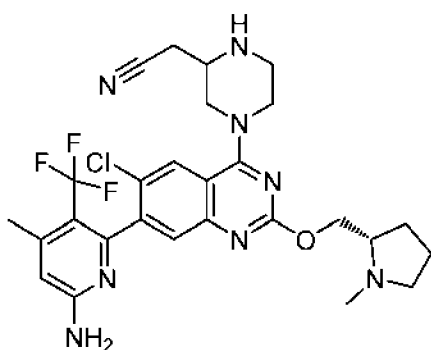
A una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,379 mmol) y bis(pinacolato)diboro (147mg, 0,570 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) se le añadió acetato de potasio (55,9 mg, 0,570 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)-diclorometano (28,0 mg, 0,038 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción, a continuación, se calentó a 95°C durante 2 horas. Se filtró la reacción a través de celite, se concentró para dar 4-(6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se transfirió el producto bruto a la siguiente etapa. CLEM (ESI, m/z): 545,1 [M+H]⁺ (la CLEM muestra masa de ácido borónico).

Etapa 4: 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



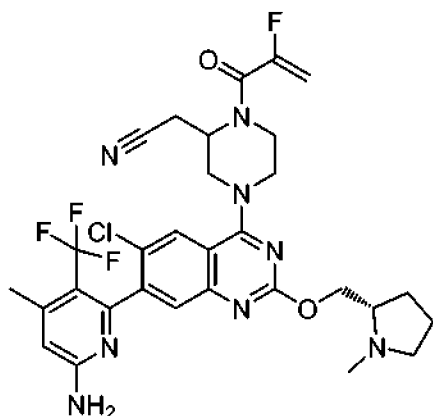
Se desgasificó una suspensión de 4-(6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,383 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (195,0 mg, 0,766 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (27,0 mg, 0,038 mmol), fluoruro de potasio (223 mg, 3,83 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) y agua (3,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción en microondas a 125 °C durante 25 minutos. Se filtró la reacción a través de celite. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice (eluyendo con MeOH/DCM) para dar 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 43 %). CLEM (ESI, m/z): 675,4 [M+H]⁺.

Etapas 5: 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-2-il)acetonitrilo



Se agitó una solución de 4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 0,166 mmol) en ácido trifluoroacético al 5 % en hexafluoroisopropanol (2,509 ml, 1,66 mmol) a t. a. durante 4 horas. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se concentró la reacción y se purificó el producto bruto por HPLC para dar 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-2-il)acetonitrilo (50 mg, 52 %). CLEM (ESI, m/z): 575,2 [M+H]⁺.

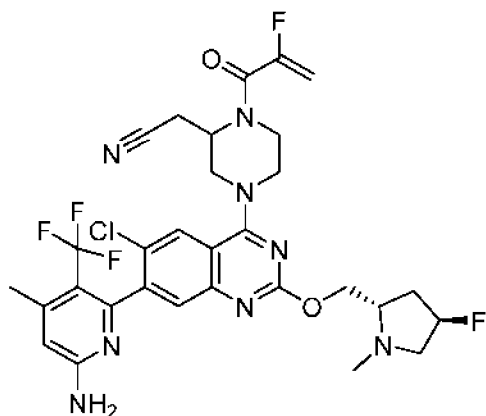
Etapas 6: 2-[4-[7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enil)piperacin-2-il]acetonitrilo



A una solución de 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il]piperacin-2-il]acetonitrilo (60 mg, 0,10 mmol), 2-fluoroprop-2-enoiloxisodio (14 mg, 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió HATU (83,5 mg, 0,21 mmol) a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas con sulfato de sodio, se filtró y se concentró por medio de un evaporador rotativo. Se purificó el producto bruto por HPLC, FA, 5-50 %, 15 min, para dar 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperacin-2-il]acetonitrilo (34 mg, 50 %).

Ejemplo de referencia 55: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,48 - 5,18 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,36 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 4,21 (cd, J = 10,4, 9,0, 6,0 Hz, 3H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 6H), 2,23 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,67 (tdd, J = 16,1, 9,6, 4,8 Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 647,3 [M+H] $^+$.

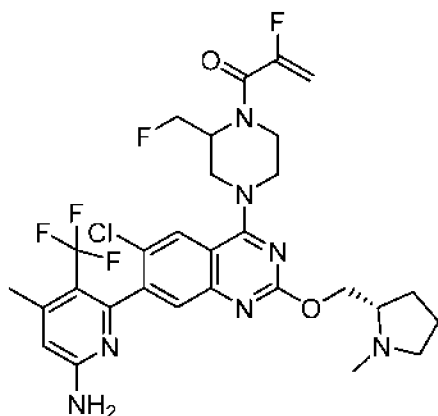
Ejemplo de referencia 56: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)piperacin-2-il]acetonitrilo



Se preparó el ejemplo de referencia 56 de acuerdo con el mismo protocolo que el ejemplo de referencia 55 excepto por que en la etapa 2 del ejemplo de referencia 56 se usó ((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol en lugar de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 56: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 18,0, 4,1 Hz, 1H), 5,37 - 5,08 (m, 2H), 4,39 (ddd, J = 11,5, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 4,25 (ddc, J = 24,9, 12,6, 5,3 Hz, 3H), 2,92 (dd, J = 10,2, 5,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 - 2,33 (m, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 1H), 1,91 (dddd, J = 33,6, 14,8, 9,8, 5,9 Hz, 1H). CLEM (ESI, m/z): 665,3 [M+H] $^+$.

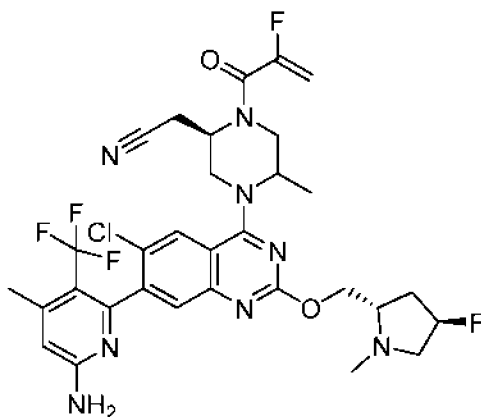
Ejemplo de referencia 57: 1-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-(fluorometil)piperacin-1-il]-2-fluoro-prop-2-en-1-ona



Se preparó el ejemplo de referencia 57 de acuerdo con el mismo protocolo que el ejemplo de referencia 55 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 57 se usó clorhidrato de 2-(fluorometil)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de diclorhidrato de 2-piperacina-2-ilacetoniitrilo como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 57: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,43 - 5,18 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 43,0$ Hz, 3H), 4,43 - 4,12 (m, 5H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,18 (c, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 4H). CLEM (ESI, m/z): 640,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

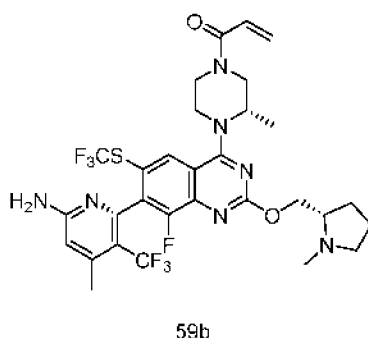
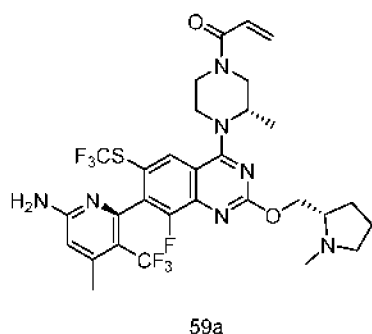
Ejemplo de referencia 58: 2-[(2R)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-1-(2-fluoroprop-2-enoil)-5-metil-piperacina-2-il]acetoniitrilo:



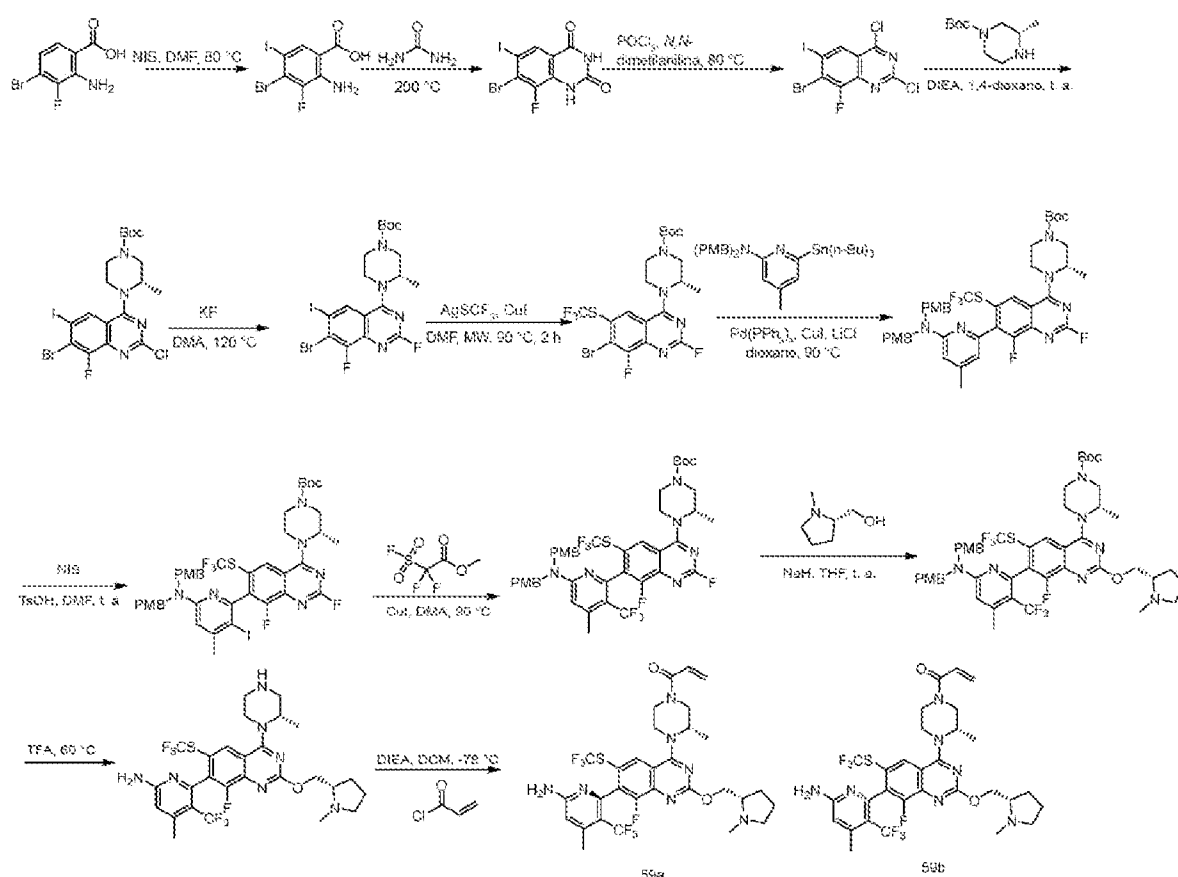
Se produjo el ejemplo de referencia 58 de acuerdo con el mismo protocolo que el ejemplo de referencia 55 excepto por que en la etapa 1 del ejemplo de referencia 58 se usó 2-[(2R)-5-metilpiperacina-2-il]acetoniitrilo (intermedio 2) en lugar de diclorhidrato de 2-piperacina-2-ilacetoniitrilo, y en la etapa 2 del ejemplo de referencia 58, en lugar de [(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metanol, se usó [(2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il]metanol como reactivo alternativo.

Ejemplo de referencia 58: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,49 - 4,92 (m, 4H), 4,64 (s, 1H), 4,38 (dt, $J = 10,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,21 - 3,93 (m, 2H), 3,71 (d, $J = 29,2$ Hz, 2H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 2,40 (dd, $J = 2,4, 1,1$ Hz, 4H), 2,38 - 2,34 (m, 3H), 2,13 (ddd, $J = 25,1, 10,7, 4,0$ Hz, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 679,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos de referencia 59a y 59b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 59a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 59b**)

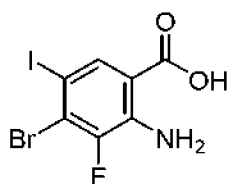


Vía de síntesis



5

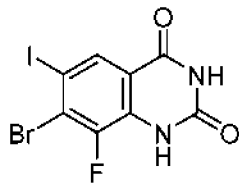
Etapas 1: ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-5-yodobenzoico



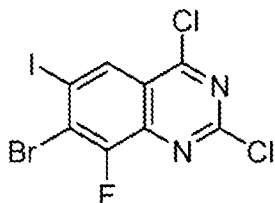
10

Se agitó una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (31,0 g, 132,47 mmol) y *N*-yodosuccinimida (32,86 g, 146,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 80 °C durante 2 horas. La CL-EM mostró la formación del producto deseado. Se diluyó la solución resultante con agua (2 l), se filtró, y se recogieron los sólidos y se lavó con agua para dar ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-5-yodo-benzoico (45 g, 125,03 mmol, rendimiento de un 94,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 357,9 [M-H]⁺.

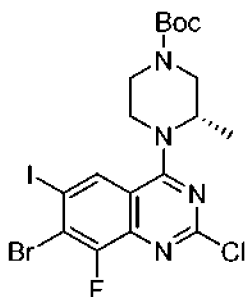
15

Etapla 2: 7-bromo-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

- 5 Se agitó una solución de urea (352,0 g, 5860,8 mmol) y ácido 2-amino-4-bromo-3-fluoro-5-yodobenzoico (44,0 g, 122,25 mmol) a 200 °C durante 1 hora. La CL-EM mostró la formación del producto deseado. Se enfrió la reacción a 80 °C y posteriormente se diluyó con agua. Después de haberse filtrado, se recogieron los sólidos y se lavó con agua (~50 °C) para dar 7-bromo-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (45 g, 116,9 mmol, rendimiento de un 95,6 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 382,8 [M-H]⁺.

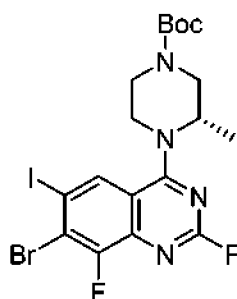
Etapla 3: 7-bromo-2,4-dicloro-8-fluoro-6-yodoquinazolina

- 15 Se agitó una solución de 7-bromo-8-fluoro-6-yodoquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,0 g, 2,6 mmol) y *N,N*-dimetilaniлина (0,99 ml, 7,79 mmol) en oxiclорuro de fósforo (10 ml, 107,28 mmol) a 80 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa.

Etapla 4: (S)-4-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo

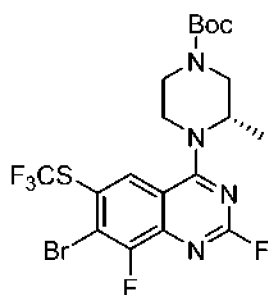
- 25 Se agitó una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-8-fluoro-6-yodoquinazolina (2,2 g, 5,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,58 ml, 26,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 25 °C durante 2 minutos. Se añadió (3*S*)-3-metil-1-piperacín-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 15,48 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (85:15) para dar (S)-4-(7-bromo-2-cloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1,1953 mmol, rendimiento de un 22,9 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 584,9 [M+H]⁺.

Etapla 5: (S)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperacín-1-carboxilato de *terc*-butilo



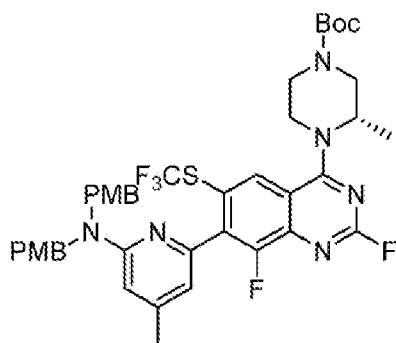
Se agitó una solución de (S)-4-(7-bromo-2-chloro-8-fluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 8,54 mmol) y fluoruro de potasio (2,5 g, 43,03 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml) a 120 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se diluyó la solución con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) para dar (S)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 5,4 mmol, rendimiento de un 63,8 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 569,0 [M+H]⁺.

Etapla 6: (S)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (S)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-yodoquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 1,76 mmol), yoduro de cobre(I) (3400 mg, 17,85 mmol) y trifluorometanotiolato de plata(I) (1,1 g, 5,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 90 °C durante 2 horas bajo microondas. Tras haberse completado, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (97:3) para dar (S)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 543,1 [M+H]⁺.

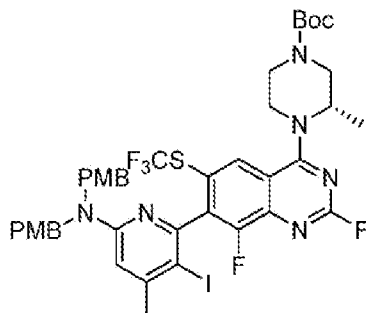
Etapla 7: (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Bajo nitrógeno, se añadió una solución de (S)-4-(7-bromo-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 3,68 mmol), *N,N*-bis[4-metoxifenil]metil]-4-metil-6-tributylestannilpiridin-2-amina (3,5 g, 5,49 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,1 g, 1,82 mmol), yoduro de cobre(I) (400 mg, 2,1 mmol) y cloruro de litio (400,0 mg, 9,22 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras haberse completado, se filtró la reacción, se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con agua. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel

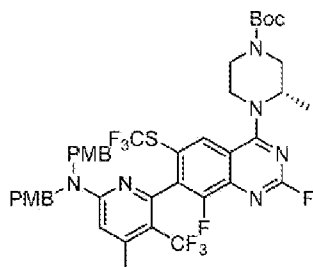
de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (80:20) para dar (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 1,9 mmol, rendimiento de un 53,6 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 811,3 $[M+H]^+$.

- 5 Etap 8: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



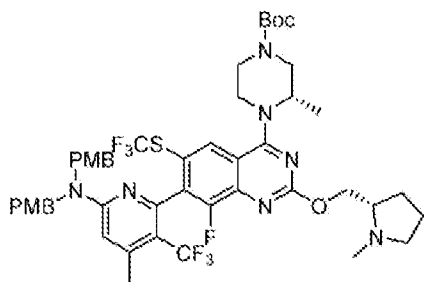
- 10 Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,7 g, 4,56 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,25 g, 5,59 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (44,0 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se diluyó la solución con acetato de etilo, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua. Se combinó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (75:25) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 1,1 mmol, rendimiento de un 25,7 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 937,1 $[M+H]^+$.

- 20 Etap 9: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



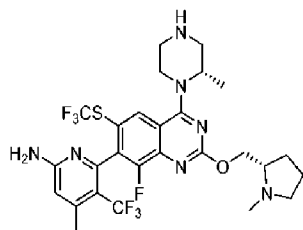
- 25 Bajo nitrógeno, se añadió una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,21 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1000,0 mg, 5,21 mmol) y yoduro de cobre(I) (404 mg, 2,12 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (10 ml) y se agitó a 90 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se filtró la reacción, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se combinó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (80:20) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,18 mmol, rendimiento de un 85,3 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 879,2 $[M+H]^+$.

- 35 Etap 10: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



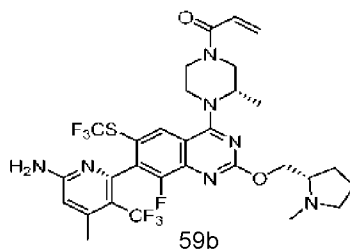
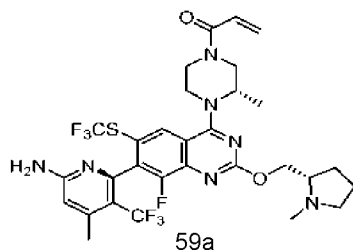
Se agitó una solución de hidruro de sodio (165,0 mg, 4,12 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 25 °C durante 5 minutos. Se añadió *N*-metil-1-prolinol (412,5 mg, 3,58 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,8-difluoro-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1650,0 mg, 1,88 mmol) y se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Tras haberse completado, se concentró la reacción para dar el producto bruto (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 1,54 mmol, rendimiento de un 82 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, *m/z*): 974,4 [M+H]⁺.

Etapa 11: 6-(8-fluoro-4-(((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 1,33 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml) a 60 °C durante 16 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/agua (25/75) y (60/40) para dar 6-(8-fluoro-4-(((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (410 mg, 0,6 mmol, rendimiento de un 48,5 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 634,2 [M+H]⁺.

Etapa 12: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 59a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 59b**)



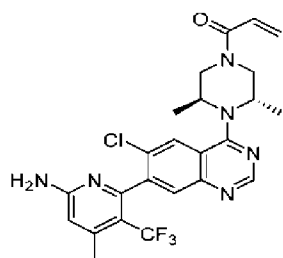
Se agitó una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (288,0 mg, 2,23 mmol) y 6-(8-fluoro-4-(((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (720,0 mg, 1,14 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (108,0 mg, 1,19 mmol) y se agitó la reacción a -78 °C durante 30 minutos. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con metanol y se diluyó con diclorometano. Se vertió la mezcla resultante en un embudo de decantación y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (65:35) para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xselect CSH OBD de 30*150 mm, 5 µm, n; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min. Se purificó el producto resultante por columna de HPLC prep. quiral: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hex:DCM=3:1 (NH₃

10 mM-MeOH)--HPLC, fase móvil B: EtOH-HPLC; caudal: 15 ml/min; para dar 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona como un sólido blanco y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-6-((trifluorometil)tio)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (44,5 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 5,7 %) como un sólido blanco.

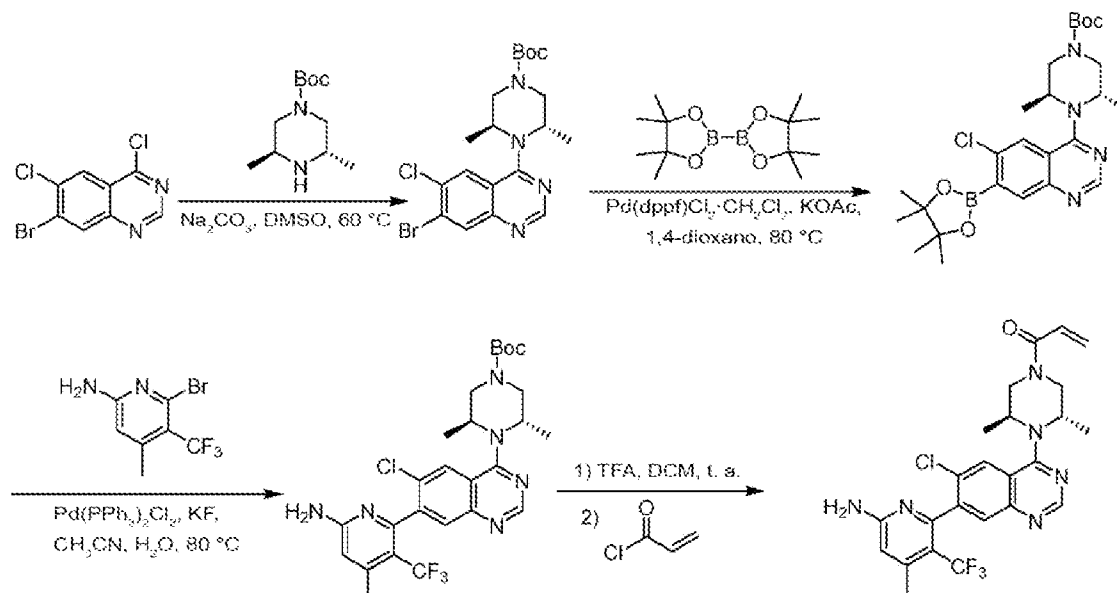
Ejemplo de referencia 59a: CL-EM: (ESI, m/z): 688,2 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,12 (d, J = 21 Hz, 1H), 6,84 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (d, J = 36,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,47-4,00 (m, 5H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,45-1,26 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μ m); detectada a 254 nm; n-hexano / diclorometano = 3/1 (dietilamina al 0,1 %); caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 0,9 min (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 59b: CL-EM: (ESI, m/z): 688,2 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,13 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,20 (d, J = 30,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,30-3,90 (m, 4H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,28-3,04 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μ m); detectada a 254 nm; n-hexano / diclorometano = 3/1 (dietilamina al 0,1 %); caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,8 min (pico más lento).

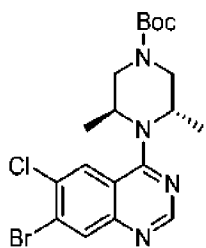
Ejemplo de referencia 60: 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

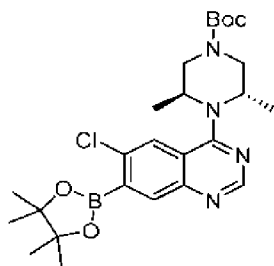


Etapas: 1-[(3S,5S)-4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



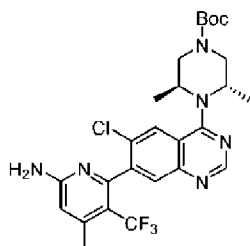
Se agitó una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-quinazolina (véase el ejemplo de referencia 22, etapa 1) (1,0 g, 3,6 mmol), (3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,1 g, 5,4 mmol) y carbonato de sodio (1,1 g, 10,7 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) a 60 °C durante 16 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo (9:1) para dar (3S,5S)-4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,0 mmol, rendimiento de un 30,5 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 455,1 [M+H]⁺.

Etapla 2: (3S,5S)-4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



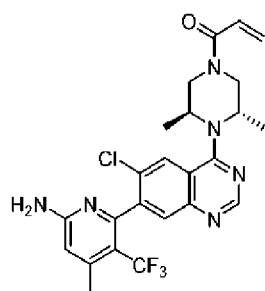
Bajo nitrógeno, se agitó una solución de (3S,5S)-4-(7-bromo-6-cloro-quinazolin-4-il)-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (900,0 mg, 1,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,0 g, 19,7 mmol), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)-diclorometano (144,3 mg, 0,20 mmol) y acetato de potasio (387,0 mg, 3,9 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) a 80 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se filtró la reacción y se lavó el sólido resultante con hexano. Se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, *m/z*): 503,3 [M+H]⁺.

Etapla 3: (3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de (3S,5S)-4-[6-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 1,9 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)238iridin-2-amina (1,0 g, 3,9 mmol), fluoruro de potasio (230,6 mg, 3,9 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paldio(II) (139,4 mg, 0,2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) a 80 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. Tras haberse completado, se diluyó la reacción con diclorometano, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para dar (3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,5 mmol, rendimiento de un 27,4 %) como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 551,2 [M+H]⁺.

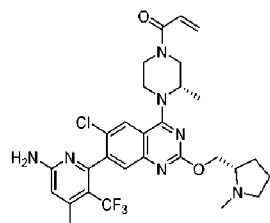
Etapla 4: 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



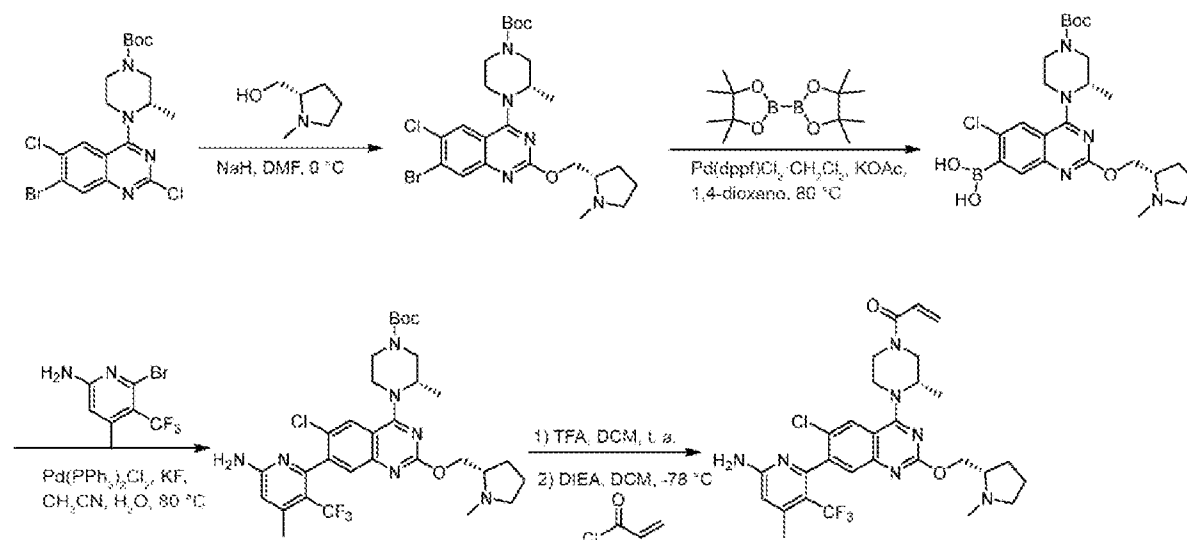
A una solución de (3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300,0 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml, 15,7 mmol). Se agitó la reacción a 25 °C durante 30 minutos y se concentró. Se diluyó la mezcla resultante con diclorometano (6 ml) y se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (343,3 mg, 2,6 mmol). Se añadió cloruro de acrilóilo (48,1 mg, 0,5 mmol) a -78 °C y se agitó la reacción durante 30 minutos. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1) para dar un sólido bruto. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar 1-[(3S,5S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-quinazolin-4-il]-3,5-dimetil-piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (90,1 mg, 0,18 mmol, rendimiento de un 33,5 %) como un sólido blanco. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xbridge Prep C18 OBD de 19x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min.

Ejemplo de referencia 60: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8,97 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,71 (m, 3H), 6,55 - 6,46 (m, 1H), 6,20 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,89 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 505,1 [M+H]⁺.

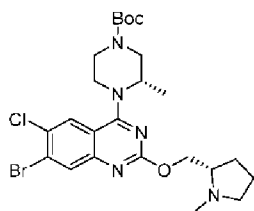
Ejemplo 61: 1-((S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)239iridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

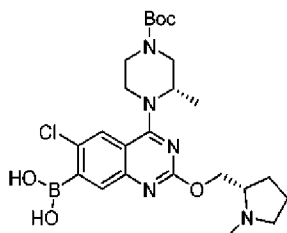


Etapa 1: (S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



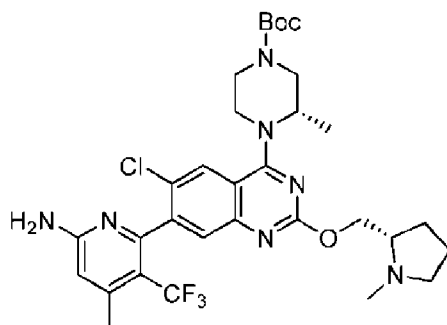
Se añadió hidruro de sodio (1,01 g, 42,00 mmol) a una solución de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (4,84 g, 42,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió (S)-4-(7-bromo-2,6-dicloroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 5**) (10,00 g, 21,00 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20 : 1) para dar (S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,50 g, 17,98 mmol, rendimiento de un 85,6 %) como un aceite amarillo. CLEM: (ESI, *m/z*): 556,4 [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido 4-(((S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperacin-1-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-ilborónico



Se agitó una solución de (S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 3,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,75 g, 10,81 mmol), acetato de potasio (1,06 g, 10,81 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)-diclorometano (0,27 g, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a 80 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Tras haberse completado, se concentró la solución resultante, se diluyó con diclorometano y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío para dar ácido 4-(((S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperacin-1-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-ilborónico (3,00 g, producto bruto) como un aceite negro. Se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa. CLEM: (ESI, *m/z*): 520,2 [M+H]⁺.

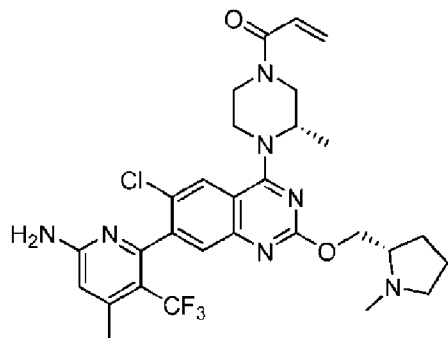
Etapa 3: (S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)241iridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de ácido 4-(((S)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metilpiperacin-1-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-ilborónico (2,20 g, 2,12 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)241iridin-2-amina (0,54 g, 2,12 mmol), fluoruro de potasio (0,25 g, 4,23 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,15 g, 0,21 mmol) en el disolvente mixto de acetonitrilo (35 ml) y agua (7 ml) a 80 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Tras haberse completado, se diluyó la solución resultante con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol

(10 : 1) para dar (S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)241iridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 0,72 mmol, rendimiento de un 34,2 %) como un sólido marrón. CLEM: (ESI, m/z): 650,3 $[M+H]^+$.

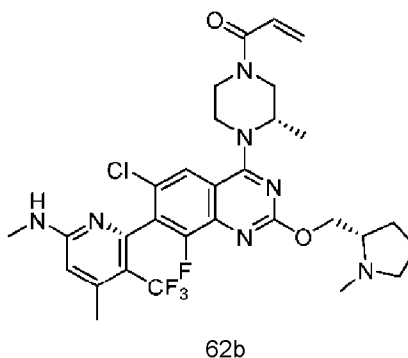
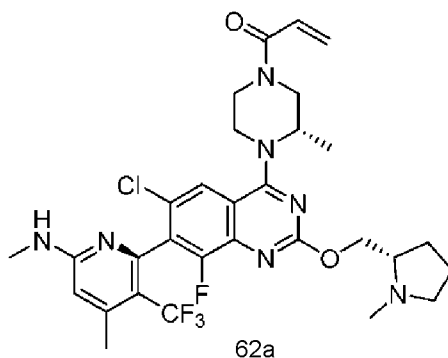
- 5 **Etapas** 4: 1-((S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)241iridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



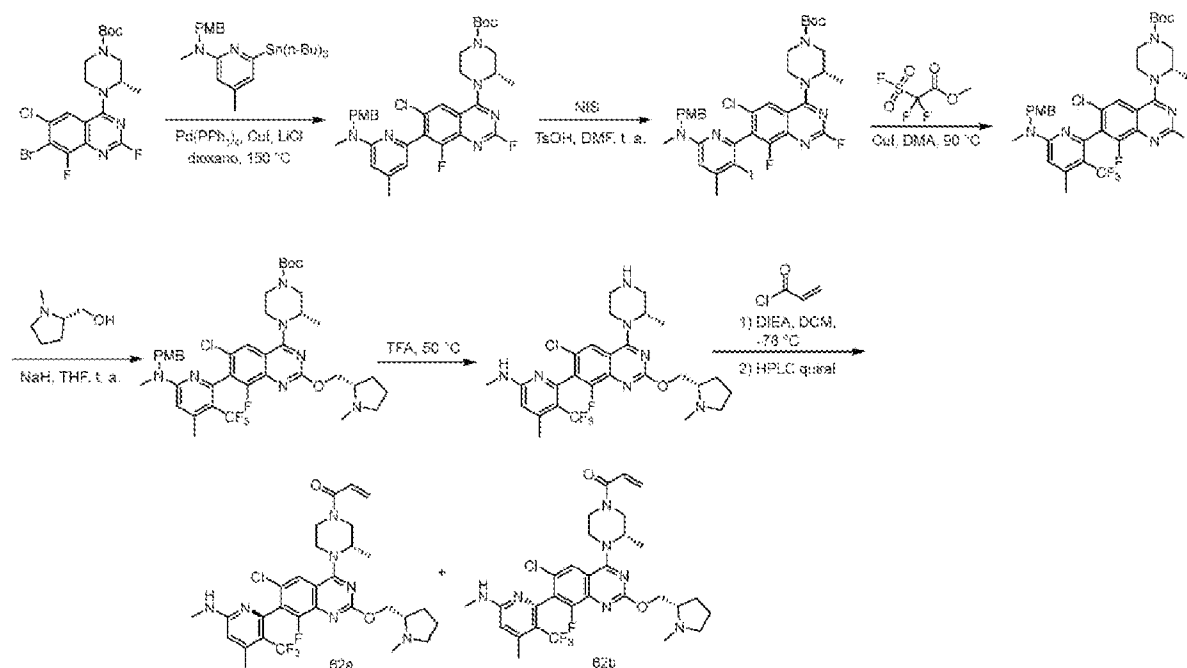
- 10 Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)242iridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,46 mmol) y ácido trifluoroacético (0,6 ml, 7,79 mmol) en diclorometano (3 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano y se ajustó a pH >7 con *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (0,03 g, 0,37 mmol) y se agitó la reacción a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar 1-((S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)242iridin-2-il)-6-cloro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (28,7 mg, 0,05 mmol, rendimiento de un 15,1 %) como un sólido blanco. CLEM: (ESI, m/z): 604,2 $[M+H]^+$. Condiciones de HPLC prep.: columna: columna Xbridge Prep C18 OBD; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de
- 15
- 20 B (del 33 % al 50 % en 7 min); detector, UV a 254 nm.

Ejemplo 61: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 - 6,72 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,18 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,31 - 3,92 (m, 4H), 3,73 - 3,51 (m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplos de referencia 62a y 62b: 1-((S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)242iridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 62a**) y 1-((S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluorometil)243iridin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 62b**) (2 atropisómeros)

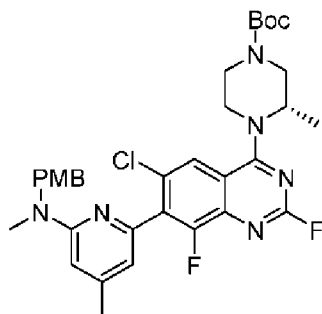


35 Vía de síntesis



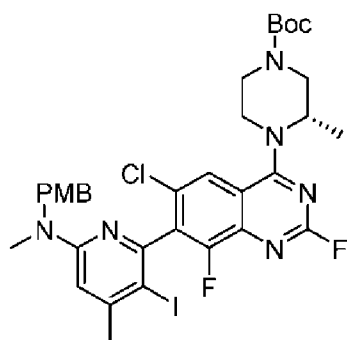
Etapas 1: (S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



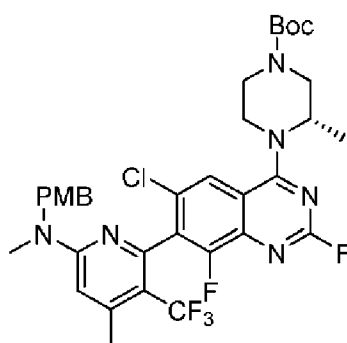
Se agitó durante la noche una solución de *N*-[(4-metoxifenil)metil]-*N*,4-dimetil-6-tributylestannil-piridin-2-amina (5,5 g, 10,35 mmol), (3*S*)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,47 g, 5,17 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,2 g, 1,03 mmol), yoduro cuproso (296,1 mg, 1,55 mmol) y cloruro de litio (548,4 mg, 12,94 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 150 °C bajo nitrógeno. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (7/3) para dar (S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 3,48 mmol, rendimiento de un 67,2 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 639,3 [*M*+*H*]⁺.

Etapas 2: (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-yodo-6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



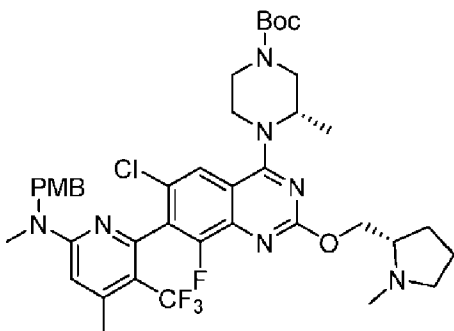
Se disolvieron una solución de (S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,22 g, 3,48 mmol), *N*-yodosuccinimida (1,57 g, 6,96 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (129,5 mg, 0,75 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (75/25) para dar (3S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-yodo-6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,53 g, 2,00 mmol, rendimiento de un 57,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 765,1 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 3: (3S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluoromet245iridinadin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



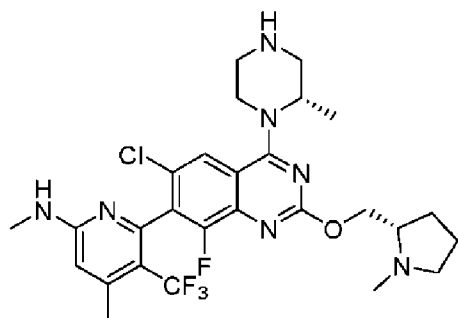
Se agitó una solución de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (4,39 g, 22,85 mmol), (3S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-yodo-6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiridin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 4,57 mmol) y yoduro cuproso (870,0 mg, 4,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) durante 6 horas a 90 °C bajo nitrógeno. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (75/25) para dar (3S)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluoromet245iridinadin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 3,54 mmol, rendimiento de un 77,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 707,3 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 4: (3S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluoromet245iridinadin-2-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



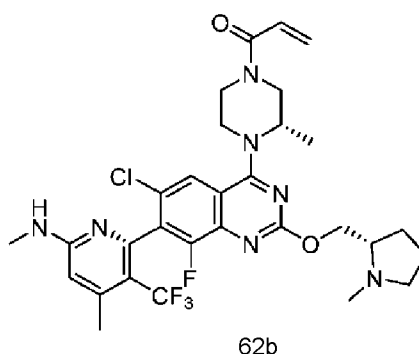
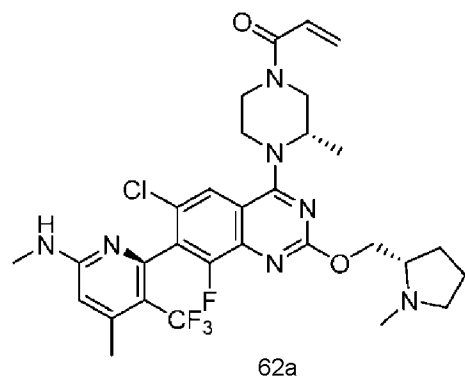
A una solución de *N*-metil-1-prolinol (70 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (23 mg, 0,57 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C. Se agitó la reacción durante 0,5 horas. A la mezcla resultante se le añadió (3*S*)-4-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluoromet246iridinadin-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,28 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 0,5 horas adicionales. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (30 %) para dar (3*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluoromet246iridinadin-2-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,12 mmol, rendimiento de un 44,1 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 802,1 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 5: 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-*N*,4-dimetil-5-(trifluoromet246iridinadin-2-amina



Se agitó una solución de (3*S*)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(6-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metil-3-(trifluoromet246iridinadin-2-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 2,66 mmol) en ácido trifluoroacético (40 ml) a 50 °C durante 2 horas. Se concentró la solución de reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2/10) para dar 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-*N*,4-dimetil-5-(trifluoromet247iridinadin-2-amina (1,2 g, 2,11 mmol, rendimiento de un 79,3 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, *m/z*): 582,1 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 6: 1-((*S*)-4-((*R*)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluoromet247iridinadin-2-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 62a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluoromet247iridinadin-2-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 62b**) (2 atropisómeros)



Se enfrió una solución de 6-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-*N*,4-dimetil-5-(trifluoromet247iridinadin-2-amina (400,0 mg, 0,69 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (177,3 mg, 1,37 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. A la reacción se le añadió cloruro de acrililo (62 mg, 0,69 mmol) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se aisló el residuo por HP-C prep.- columna, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil, -x--HPLC y etanol-HPLC (retención de etanol al 40 %--HPLC en 10 min); detector, UV a 220/254 nm para dar los compuestos del título. Se asignó la estereoquímica de los compuestos del título en base a la potencia.

Ejemplo de referencia 62a: 1-((*S*)-4-((*R*)-6-cloro-8-fluoro-7-(4-metil-6-(metilamino)-3-(trifluoromet248iridinadin-2-

5

10

15



Vía de síntesis

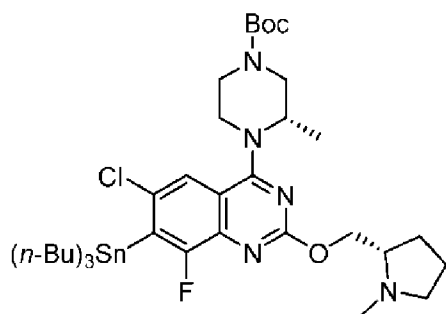


Etapa 1: (S)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



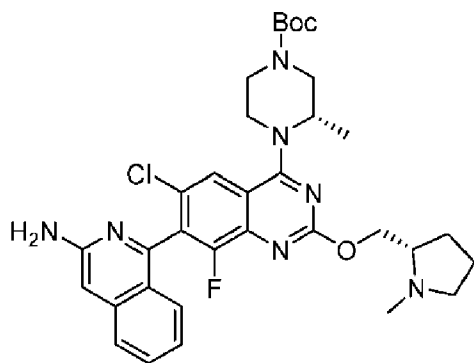
Se agitó una solución de *N*-metil-1-prolinol (3,5 g, 30,39 mmol) y carbonato de potasio (5,6 g, 40,58 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) a 90 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió (S)-4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 20,24 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se extrajo la solución resultante con diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (94:6) para dar (S)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,5 g, 11,3 mmol, rendimiento de un 56,1 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 572,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: (S)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestannil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



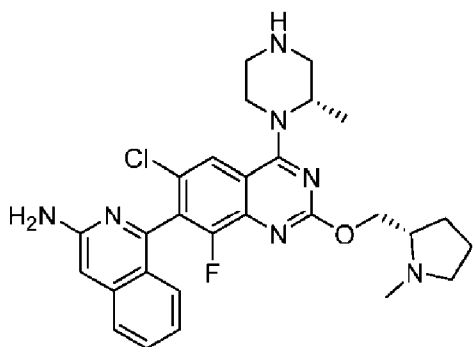
Se agitó una solución de (S)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 1,75 mmol), hexabutildiestaño (2,9 g, 8,85 mmol), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (181,0 mg, 0,1700 mmol), triciclohexilfosfina (100,0 mg, 0,3600 mmol) y cloruro de litio (189,0 mg, 4,35 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a 105 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Tras haberse completado, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano. Se lavó la solución resultante con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (19:1) para dar (S)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestannil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (340 mg, 0,4 mmol, rendimiento de un 24,9 %) como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 784,3 [M+H]⁺.

Etapas 3: (3S)-4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



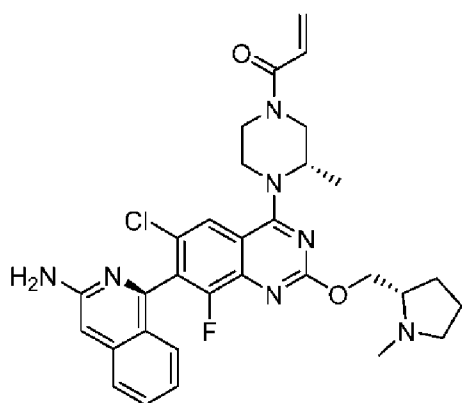
Se agitó una solución de (S)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributilestannil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (212,5 mg, 0,27 mmol), 1-bromoisoquinolin-3-amina (50,0 mg, 0,2200 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (130,0 mg, 0,1100 mmol), yoduro de cobre(I) (22,5 mg, 0,1200 mmol) y cloruro de litio (22,5 mg, 0,5200 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 90 °C durante 1 hora bajo nitrógeno. Tras haberse completado, se concentró la solución y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (97:3) para dar (3S)-4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,15 mmol, rendimiento de un 70,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 636,2 [M+H]⁺.

Etapas 4: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina

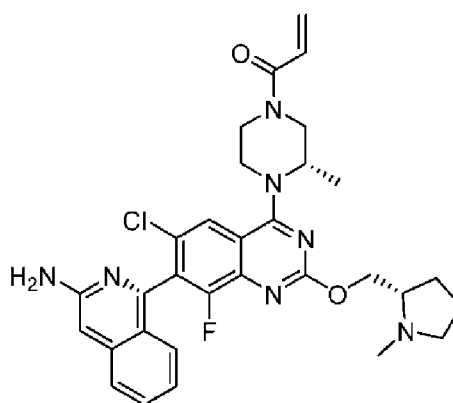


Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600,0 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (20 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml, 129,8 mmol) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (40:60) para dar 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (410 mg, 0,76 mmol, rendimiento de un 81,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 536,2 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-((S)-4-((R)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 63a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 63b**)



63a



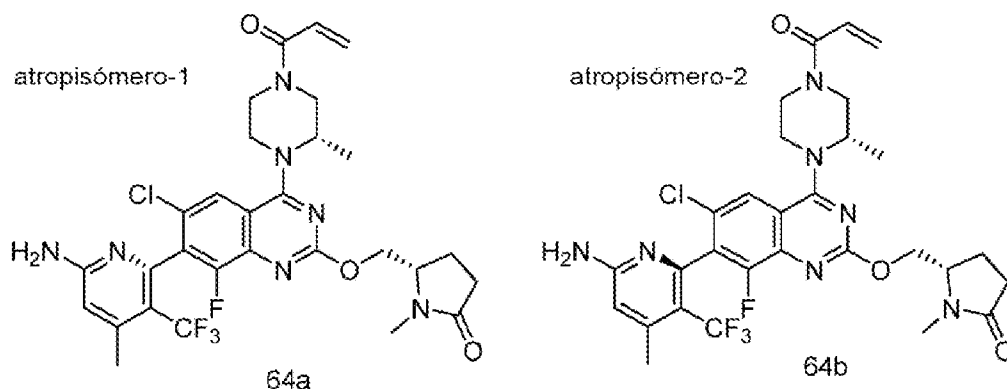
63b

Se agitó una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)isoquinolin-3-amina (410,0 mg, 0,76 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,77 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (76,0 mg, 0,84 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (9:1) y se purificó adicionalmente por HP-C prep. - columna: columna Xselect CSH F-pheny OBD de 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: metanol; caudal: 25 ml/min. Se purificó el producto por HP-C prep. quiral - columna: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hex:DCM=1:1 (NH₃ 10 mM-Me-)-HPLC, fase móvil B: E-H-HPLC; caudal: 18 ml/min. Se liofilizó el residuo para obtener 1-((S)-4-((R)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 63**) (39,7 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 8,8 %) como un sólido amarillo y 1-((S)-4-((S)-7-(3-aminoisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 63b**) (47,0 mg, 0,079 mmol, rendimiento de un 10,4 %) como un sólido amarillo.

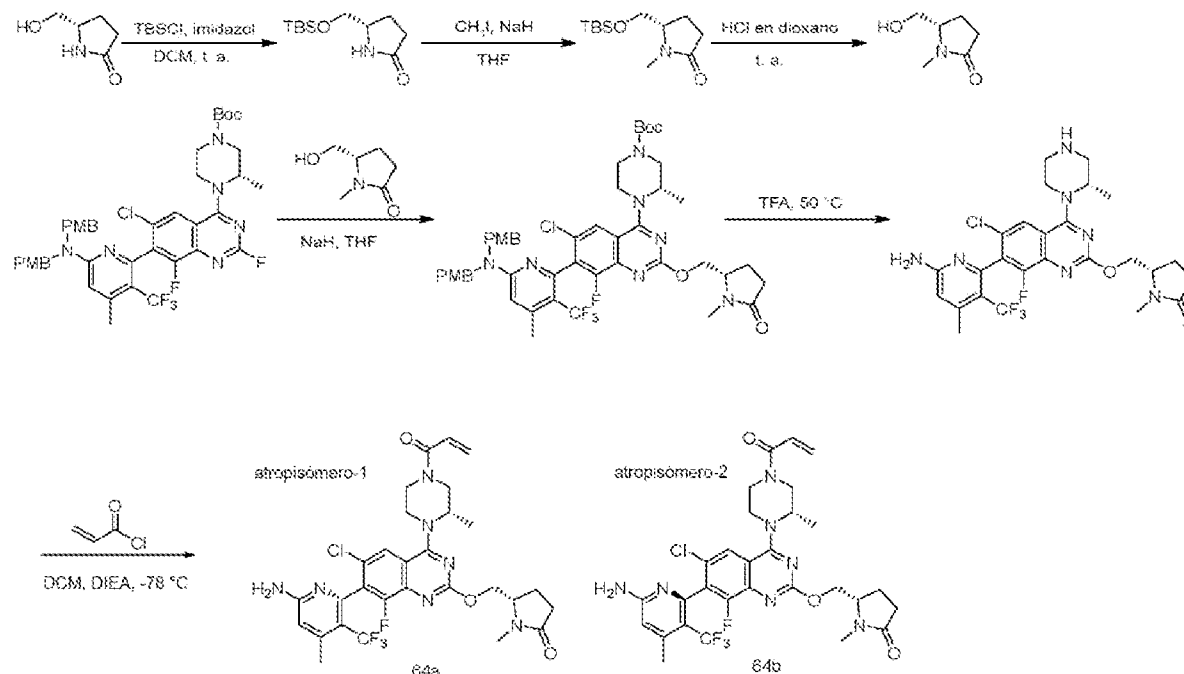
Ejemplo de referencia 63a: CL-EM: (ESI, *m/z*): 590,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,8, 16,5 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,39-4,27 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,72-3,41 (m, 2H), 3,40-2,95 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42-1,95 (m, 3H), 1,95-1,69 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (0,46*5 cm; 3 µm); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1) (dietilamina al 0,1 %) / etanol = 1/1; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,5 min (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 63b: CL-EM: (ESI, m/z): 590,2 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78-6,50 (m, 1H), 6,40 (dd, $J = 2,1, 16,8$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 4,12-3,75 (m, 1H), 3,78-3,43 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,99-1,66 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IG-3 (0,46*5 cm; 3 μ m); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1) (dietilamina al 0,1 %) / etanol = 1/1; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,5 min (pico más lento).

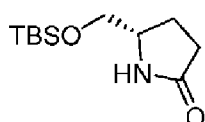
Ejemplos de referencia 64a y 64b: (S)-5-(((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperacina-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)iridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**ejemplo de referencia 64a**) y (S)-5-(((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperacina-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)iridin-2-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**ejemplo de referencia 64b**) (2 atropisómeros)



Vía de síntesis

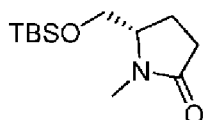


Etapa 1: (5S)-5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]oximetil-2-ona



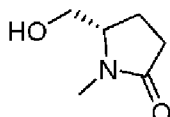
Se agitó una solución de (5S)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (15,0 g, 130,29 mmol), imidazol (17,74 g, 260,58 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (29,31 g, 195,43 mmol) en diclorometano (300 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97/3) para dar 25 g (83,6 %) de (5S)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 230,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: (5S)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona



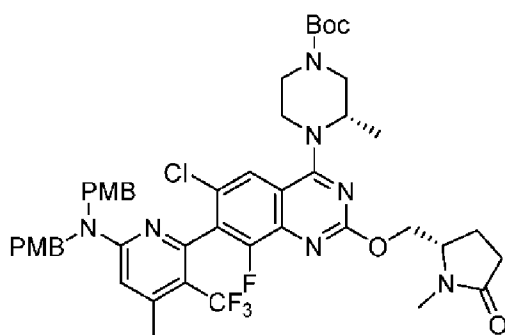
A una solución de (5S)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (18,0 g, 78,47 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió hidruro de sodio (10,99 g, 274,64 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina), se agitó a 25 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió yodometano (22,29 g, 156,94 mmol), se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua y se concentró la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 10 g (52,4 %) de (5S)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 244,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: (5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-ona



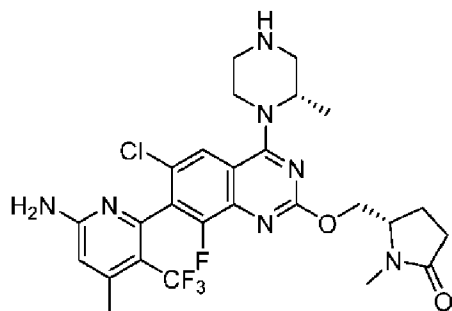
Se agitó una solución de (5S)-5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (1,06 g, 4,35 mmol) en HCl/dioxano (30 ml, 4,35 mmol) a 25 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción, se ajustó el pH a 7~8 con bicarbonato de sodio acuoso. Se concentró la reacción y se purificó la mezcla resultante por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (95/5) para dar 550 mg (97,8 %) de (5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-ona como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 130,1 [M+H]⁺.

Etapa 4: (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



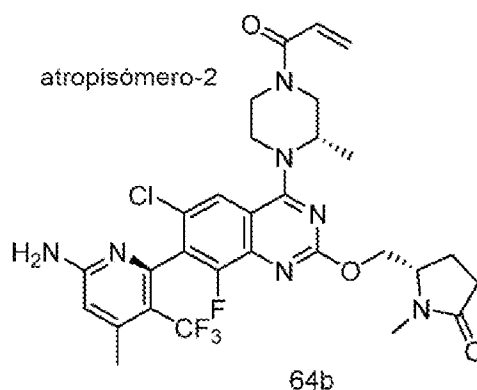
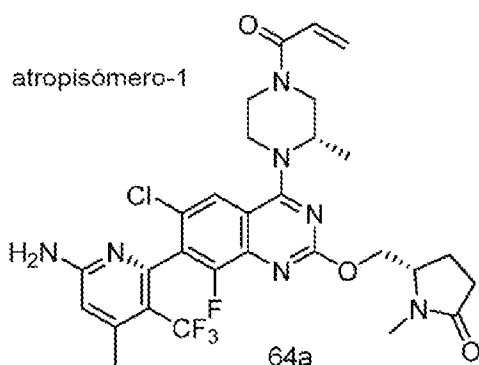
A una solución de (5S)-5-(hidroximetil)-1-metil-pirrolidin-2-ona (0,54 g, 4,18 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió hidruro de sodio (292,65 mg, 7,32 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase la etapa 9 del ejemplo 17a/17b) (1,7 g, 2,09 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (95/5) para dar 1,676 g (86,9 %) de (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 922,3 [M+H]⁺.

Etapa 5: (5S)-5-[[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona



Se agitó una solución de (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,63 g, 1,77 mmol) en ácido trifluoroacético (8 ml) a 50 °C durante 24 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se ajustó el pH a 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el residuo por una cromatografía de fase inversa - columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 785 mg (76,1 %) de (5S)-5-[[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 582,2 [M+H]⁺.

Etapa 6: (S)-5-(((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperacina-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**ejemplo de referencia 64a**) y (S)-5-(((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperacina-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**ejemplo de referencia 64b**) (2 atropisómeros)

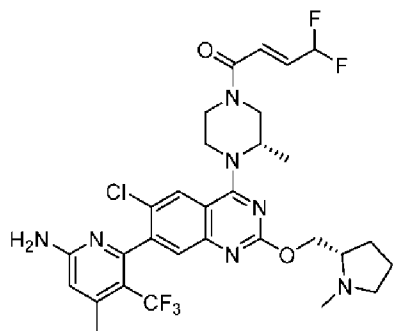


A una solución de (5S)-5-[[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (463,0 mg, 0,80 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (513,13 mg, 3,98 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió cloruro de acrililo (57,6 mg, 0,6400 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una cromatografía de fase inversa - columna, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 251 mg de producto bruto como un sólido blanco. Se separó la mezcla de diastereoisómeros por HP-C prep. quiral - columna, CHIRALPAK IE-3 de 0,46*5 cm, 3 μm; fase móvil, (hex:diclorometano=3:1) (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; detector, 254 nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C para dar 96,5 mg (19,1 %) de (S)-5-(((S)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperacina-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco y 95,1 mg (18,8 %) de (S)-5-(((R)-4-((S)-4-acriloil-2-metilpiperacina-1-il)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 636,2 [M+H]⁺.

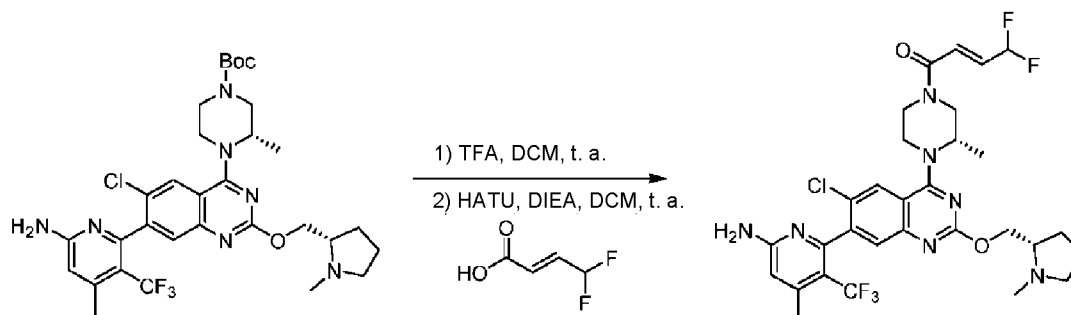
Ejemplo de referencia 64a: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,8, 8,8 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 636,2 [M+H]⁺, HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (0,46*5 cm; 3 μm); detectada a 254 nm; hex:DCM=3:1 (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 1,74 min (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 64b: RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, $J = 16,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 10,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 636,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3 (0,46*5 cm; 3 μm); detectada a 254 nm; hex:DCM=3:1 (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 3,48 min (pico más lento).

Ejemplo de referencia 65: (*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)iridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4,4-difluorobut-2-en-1-ona



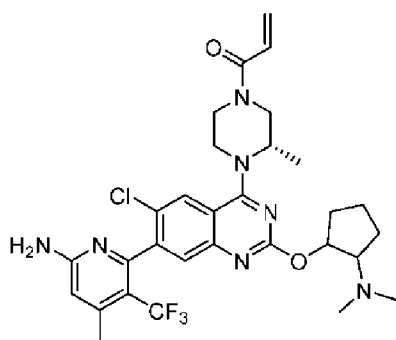
Vía de síntesis



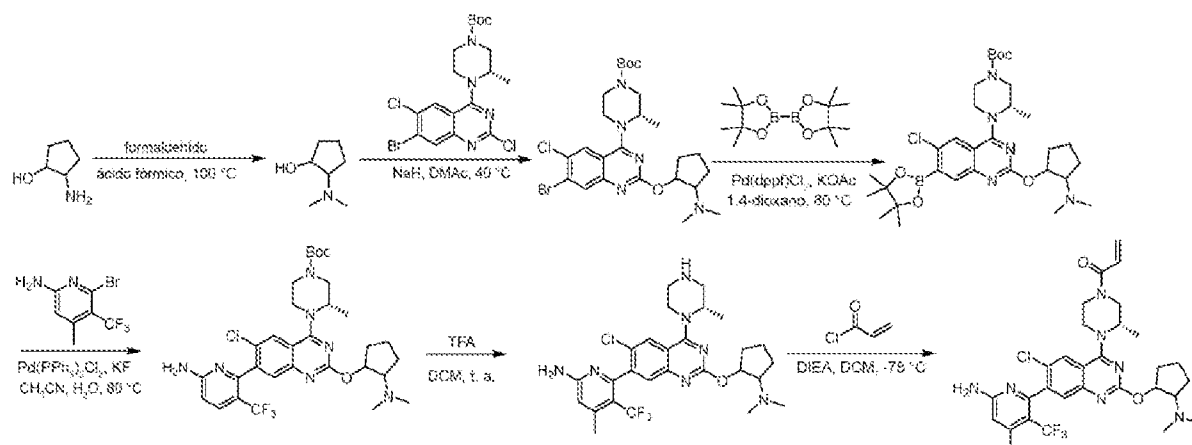
Se agitó una solución de (*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)iridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase la etapa 3, ejemplo 61) (0,29 g, 0,53 mmol) y ácido trifluoroacético (0,6 ml, 7,79 mmol) en diclorometano (3 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la mezcla de reacción. Se redisolvió la mezcla resultante en diclorometano (3 ml) y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,05 mmol), ácido (*E*)-4,4-difluorobut-2-enoico (0,07 g, 0,58 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (0,26 g, 0,69 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua, se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar el producto. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar 23 mg de @(*E*)-1-((*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)iridin-2-il)-6-cloro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4,4-difluorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco. CLEM: (ESI, m/z): 654,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Condiciones de HPLC prep.: columna: columna XBridge Shield RP18 OBD; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (40 %-62 % en 7 min); detector, UV a 220 nm.

Ejemplo de referencia 65: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,84-4,63 (m, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 3,98 (m, 3H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 6H), 2,18 (c, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 66: 1-[(3*S*)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metilpiperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

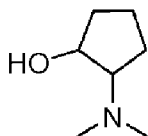


Vía de síntesis



5

Etapas 1: 2-(dimetil260iridina260anopentan-1-ol



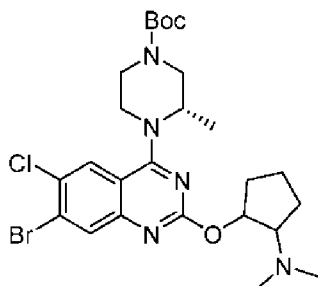
10

A una solución de 2-aminociclopentan-1-ol (5,0 g, 49,4 mmol) se le añadió ácido fórmico (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió formaldehído (2,8 g) y se agitó la reacción a 100 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se ajustó el pH de la solución a 9 con bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 2-(dimetil260iridina260anopentan-1-ol (5 g, producto bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 129,2 [M+H]⁺.

15

Etapas 2: (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo

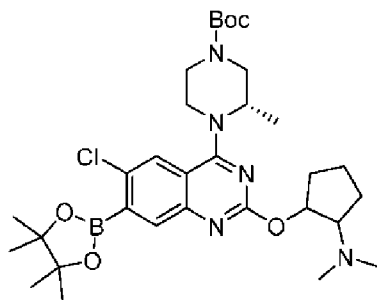
20



A una solución de 2-(dimetil261iridina261anopentan-1-ol (1,0 g, 7,7 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (584 mg, 14,6 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a temperatura ambiente.

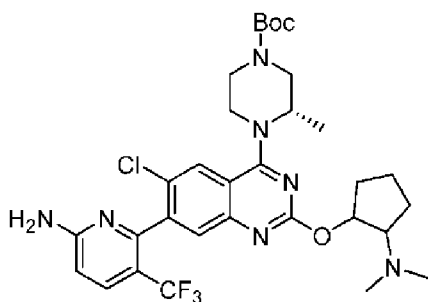
Se agitó la solución resultante durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (3S)-4-(7-bromo-2,6-dicloro-quinazolin-4-il)-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 5**) (2,0 g, 4,2 mmol) y se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8) para dar (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 3,52 mmol, rendimiento de un 83 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 568,9 [M+H]⁺.

Etapas 3: (3S)-4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



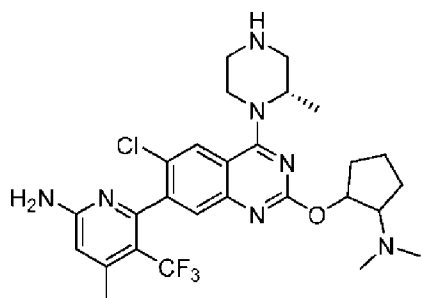
Se agitó una solución de (3S)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 3,52 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,0 g, 31,3 mmol), dicloro[1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (256 mg, 0,35 mmol) y acetato de potasio (1400 mg, 10,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 80 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3x100 ml) para dar (3S)-4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1,6 mmol, rendimiento de un 5,2 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 616,0 [M+H]⁺.

Etapas 4: (3S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorom262iridinairidin-2-il)-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



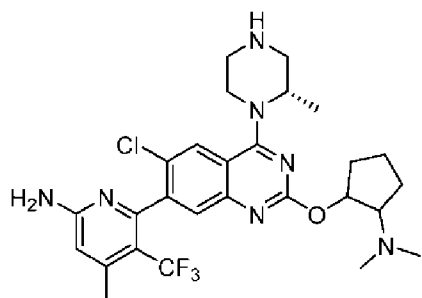
Se agitó una solución de (3S)-4-(6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1000 mg, 1,8 mmol), 6-bromo-4-metil-5-(trifluorom262iridinairidin-2-amina (500 mg, 1,9 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (120 mg, 0,2 mmol) y fluoruro de potasio (300 mg, 6,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) a 80 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml). Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con alcohol metílico/diclorometano (1:13) para dar (3S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorom262iridinairidin-2-il)-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,2 mmol, rendimiento de un 14,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 650,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-[6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorom262iridinairidin-2-amina



Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-amino-3-(trifluorom263iridinairidin-2-il)-6-cloro-2-((2-(dimetilamino)ciclopentil)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,3 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el disolvente a vacío para dar 6-[6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorom263iridinairidin-2-amina (150 mg, 0,3 mmol, rendimiento de un 79,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 564,1 [M+H]⁺.

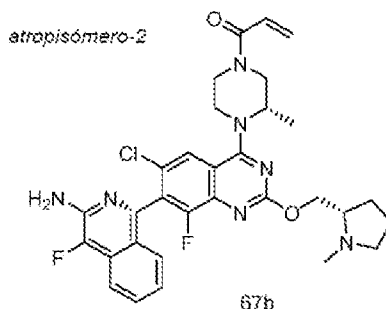
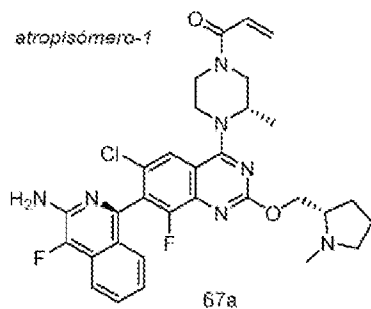
Etapas 6: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



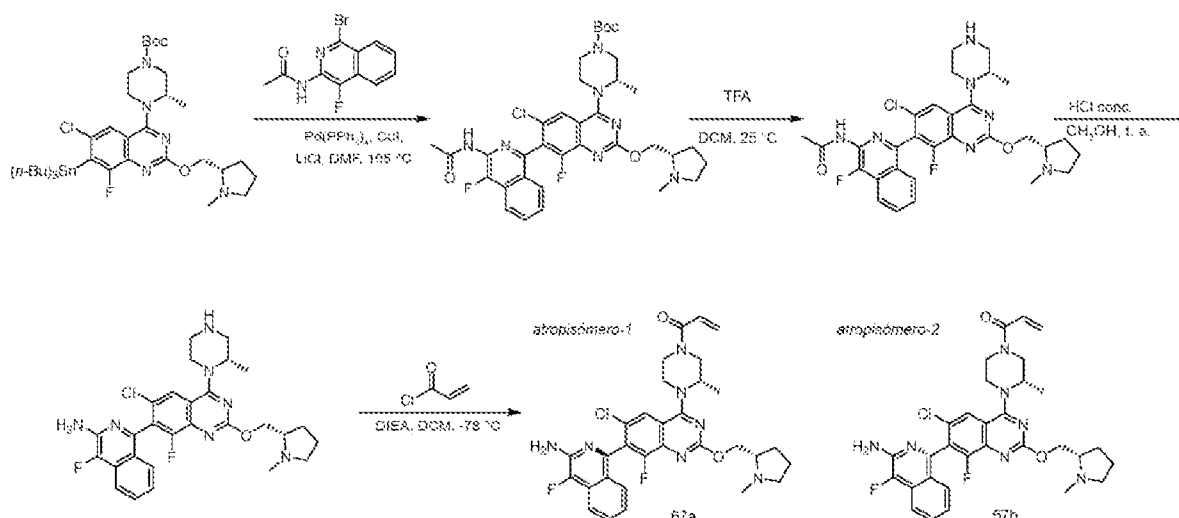
A una solución de 6-[6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorom263iridinairidin-2-amina (250 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y DIEA (171 mg, 1,3 mmol) se le añadió cloruro de acrilóilo (32 mg, 0,3 mmol) a -78 °C durante 1 hora. Se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[2-(dimetilamino)ciclopentoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (32 mg, 0,1 mmol, rendimiento de un 11,6 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 66: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 3,89 (m, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 8H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,68 - 1,52 (s, 4H), 1,39 - 1,25 (m, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 618,2 [M+H]⁺.

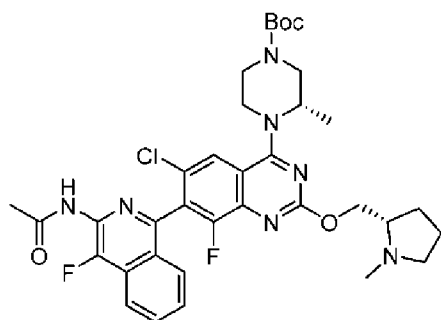
Ejemplos de referencia 67a y 67b: 1-((@4-((R)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 67a**) y 1-(((S)-4-((S)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 67b**) (2 atropisómeros)



Vía de síntesis

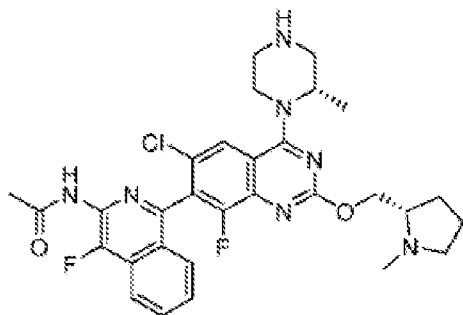


Etapa 1: (3S)-4-(7-(3-acetamido-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una solución de (S)-4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(tributylestannil)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (véase el ejemplo de referencia 63a/63b, etapa 2) (138,0 mg, 0,18 mmol), *N*-(1-bromo-4-fluoro-3-isoquinolin-1-il)acetamida (50,0 mg, 0,18 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (102,0 mg, 0,09 mmol), yoduro de cobre(I) (17,0 mg, 0,09 mmol) y cloruro de litio (19,0 mg, 0,4400 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 105 °C durante 16 horas bajo nitrógeno. Tras haberse completado, se filtró la reacción, se diluyó el filtrado con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (92:8) para dar (3S)-4-(7-(3-acetamido-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,08 mmol, rendimiento de un 48,8 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 696,3 [M+H]⁺.

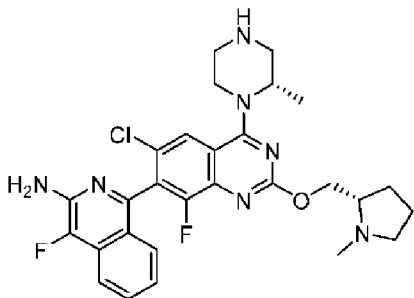
Etapa 2: *N*-(1-(6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-il)acetamida



Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(3-acetamido-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800,0 mg, 1,15 mmol) en ácido 2,2,2-

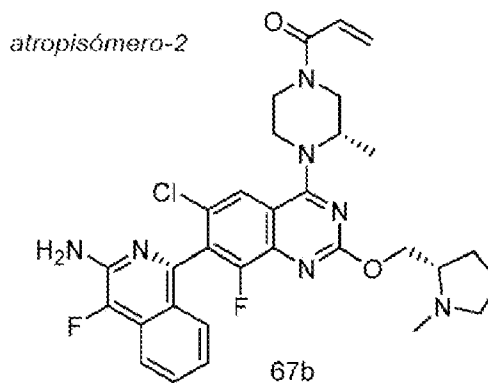
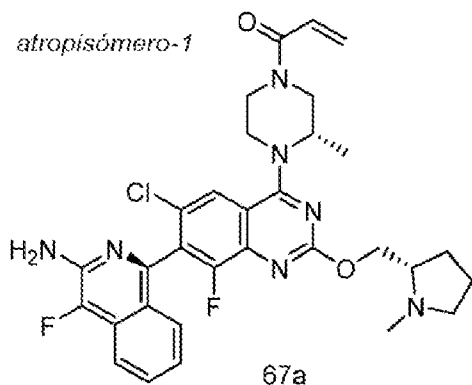
trifluoroacético (10 ml) y diclorometano (10 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (3:7) para dar *N*-(1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-il)acetamida (500 mg, 0,83 mmol, rendimiento de un 73 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 596,2 [*M*+H]⁺.

Etapas 3: 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-amina



Se agitó una solución de *N*-(1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-il)acetamida (400,0 mg, 0,67 mmol) en alcohol metílico (20 ml) y ácido clorhídrico (1 ml, 10 mmol) a 25 °C durante 16 horas. Tras haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se usó directamente el producto bruto de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-amina (350 mg, 0,63 mmol, rendimiento de un 94,1 %) en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, *m/z*): 554,3 [*M*+H]⁺.

Etapas 4: 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 67a**) y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 67b**) (2 atropisómeros)



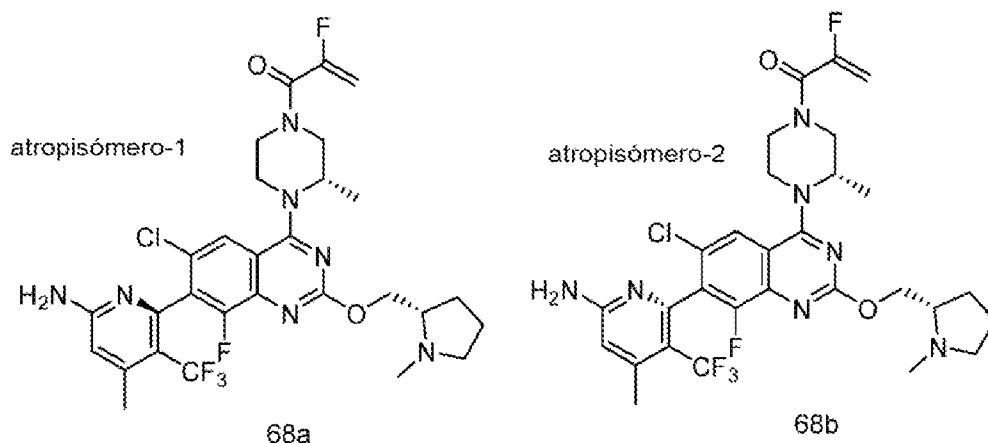
Se agitó una solución de 1-(6-cloro-8-fluoro-4-((*S*)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-fluoroisoquinolin-3-amina (220,0 mg, 0,4000 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1 ml, 5,74 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrililo (36,0 mg, 0,4000 mmol) y se agitó la reacción a -78 °C durante 30 minutos adicionales. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (7:3) para dar el producto bruto. Se purificó el producto por columna de HPLC prep. quiral: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 μm; fase móvil A: hex:DCM=1:1(NH₃ 10 mM-MeOH)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 17 ml/min para dar 1-((*S*)-4-((*R*)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (36,9 mg, 0,060 mmol, rendimiento de un 15,3 %) como un sólido blanco y 1-((*S*)-4-((*S*)-7-(3-amino-4-fluoroisoquinolin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (41,4 mg, 0,068 mmol, rendimiento de un 17,1 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 67a: CL-EM: (ESI, *m/z*): 608,2 [*M*+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,01-7,74 (m, 2H), 7,73-7,60 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,75-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,09 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,4, 10,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μm); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1)

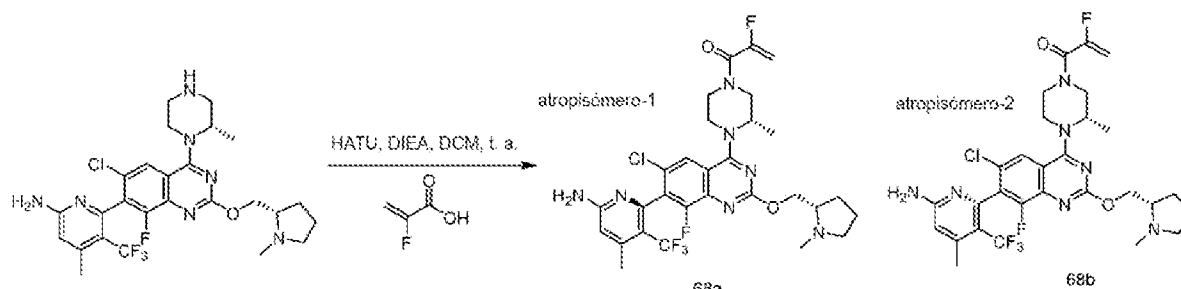
(dietilamina al 0,1 %) / etanol = 1/1; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,4 min (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 67b: CL-EM: (ESI, m/z): 608,2 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,05-7,75 (m, 2H), 7,73-7,53 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 1H), 7,00-6,63 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,15 (d, J = 21, 1H), 5,74 (dd, J = 2,4, 10,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,33-1,17 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μ m); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 1/1) (dietilamina al 0,1 %) / etanol = 1/1; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,4 min (pico más lento).

Ejemplos de referencia 68a y 68b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 68a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 68b**) (2 atropisómeros)



Vía de síntesis

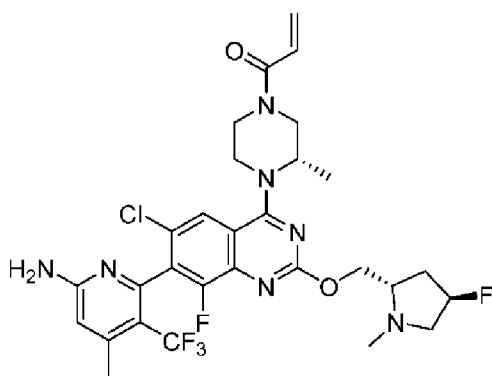


Se agitó una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (véase la etapa 11, ejemplo 17) (450,0 mg, 0,79 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (64,21 mg, 0,71 mmol), HATU (451,85 mg, 1,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (408,8 mg, 3,17 mmol) en diclorometano (4 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó con agua. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 150 mg de 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridinil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-il]-2-fluoroprop-2-en-1-ona como un sólido blanco. Se purificó directamente el producto bruto por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 μ m, C-0013; fase móvil, A: 10 mmol de HCOOH en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar el producto bruto (130 mg) como un sólido blanco. Se separó la mezcla de diastereoisómeros por HPLC prep. quiral - columna, CHIRALPAK IC-3 de 0,45*5 cm, 3 μ m; fase móvil, (hex:diclorometano=3:1) (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; detector, 254 nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C para dar 32 mg (6,3 %) de 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (a 1,01 min) como un sólido blanco y 48 mg (9,5 %) de 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (a 1,41 min) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 640,2 $[M+H]^+$.

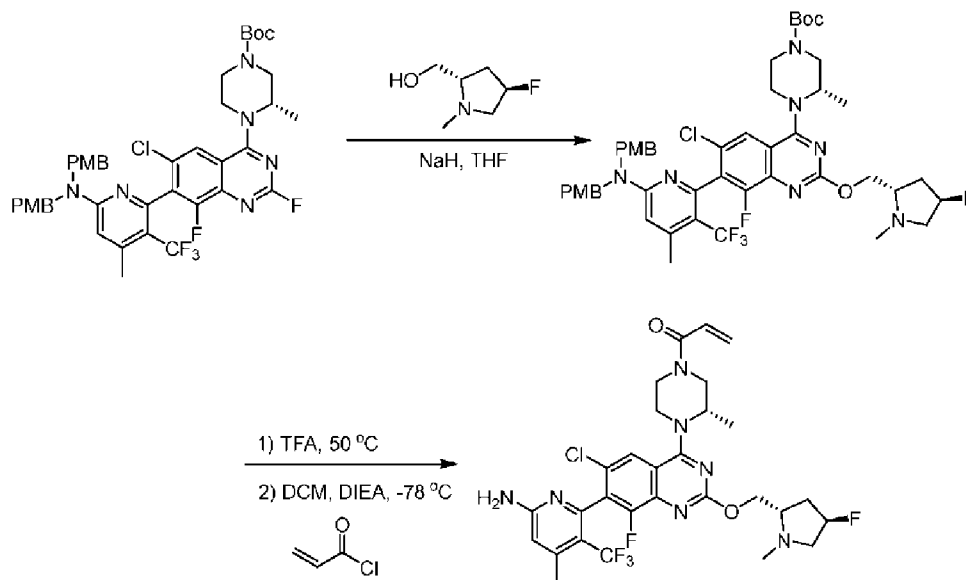
Ejemplo de referencia 68a: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7,81 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,20 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,39 (dd, $J = 10,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 3H), 4,11-3,93 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 640,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μm); detectada a 254 nm; hex:DCM=3:1 (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 1,00 min (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 68b: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7,79 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,31-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 640,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μm); detectada a 254 nm; hex:DCM=3:1 (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 1,41 min (pico más lento).

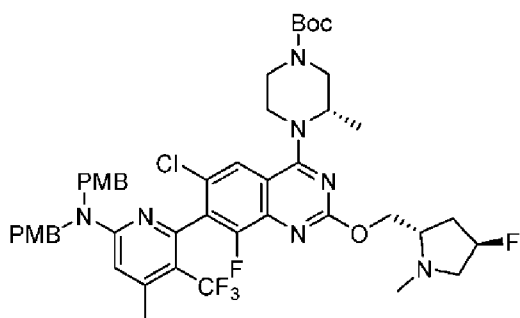
Ejemplo 69: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

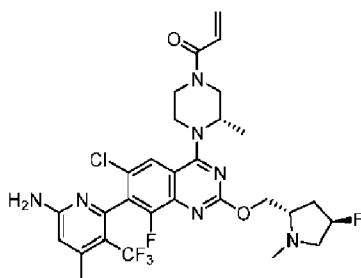


Etapas: 1) (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de [(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (300 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (206 mg, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió (3S)-4-[7-[6-[bis(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase la etapa 9 del ejemplo 17a/17b) (1,6 g, 1,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se desactivó la reacción con agua. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo (3x100 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (30 %) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 0,8 mmol, rendimiento de un 44,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 926,4 [M+H]⁺.

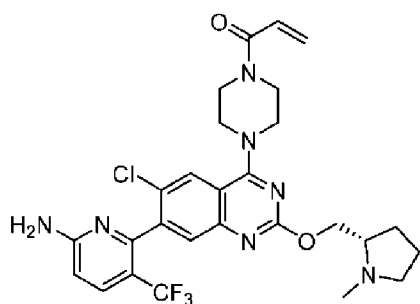
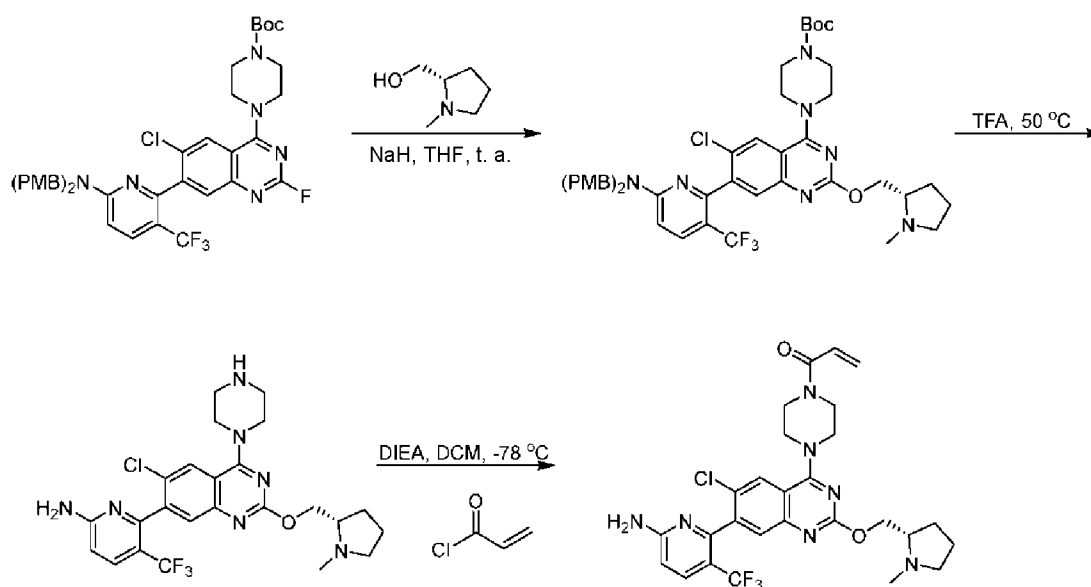
Etapas 2: 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il]-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 0,9 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 5 horas. Se concentró la reacción para dar 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 0,7 mmol, rendimiento de un 79 %) como un sólido amarillo. A continuación, a una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (500 mg, 0,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 g, 2,7 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió cloruro de acrililo (70 mg, 0,7 mmol) a -78 °C. Se agitó la solución resultante durante 1 hora a -78 °C, se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se concentró, y se purificó el residuo por columna de HPLC prep., CHIRALPAK IC-3 de 0,46x5 cm, 3 µm; fase móvil, (hex:DCM=3:1) (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; detector, 254 nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C para dar 1-[(3S)-4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (53 mg, 0,1 mmol, rendimiento de un 9,5 %) (a 1,058 min) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 640,2 [M+H]⁺.

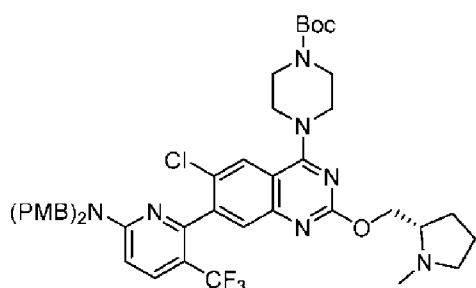
Ejemplo 69: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 56,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51 - 4,19 (m, 3H), 4,19 - 3,91 (m, 2H), 3,61 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,45 (m, *J* = 25,6, 11,5, 5,3 Hz, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 7H), 2,24 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, *J* = 33,7, 14,9, 10,0, 6,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 70: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

**Vía de síntesis**

5

Etapla 1: (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



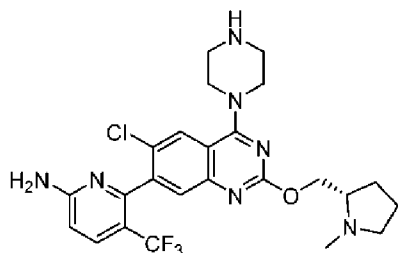
10

A una solución de *N*-metil-1-prolinol (45,0 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (22,0 mg, 0,54 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la solución de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (7/3) para dar (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 0,24 mmol, rendimiento de un 93,4 %). CL-EM: (ESI, *m/z*): 862,2 [M+H]⁺.

15

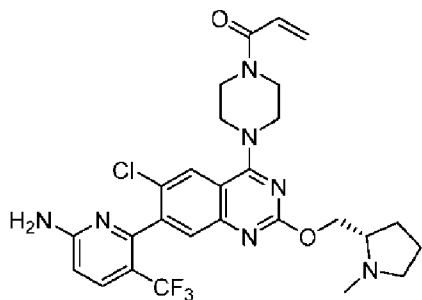
20

Etapla 2: (S)-6-(6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,2300 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) a 50 °C durante 2 horas. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (7/3) para dar (S)-6-(6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (90 mg, 0,17 mmol, rendimiento de un 74,3 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 522,2 [M+H]⁺.

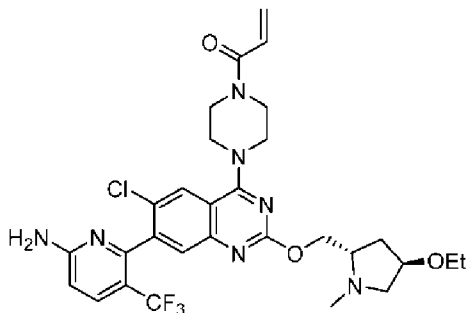
Etapas 3: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



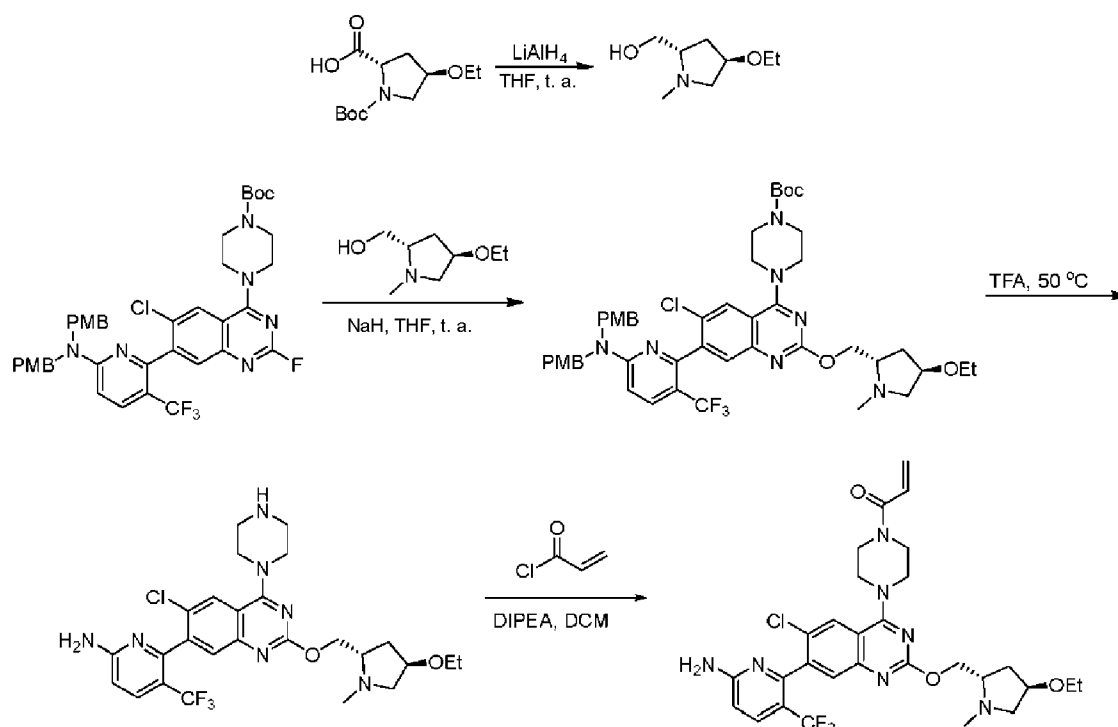
Se agitó una solución de (S)-6-(6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,74 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (17,0 mg, 0,19 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (19,3 mg, 0,034 mmol, rendimiento de un 17,5 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 576,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 70: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 10,0, 16,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 8H), 2,96 - 2,95 (m, 1H), 2,68 - 2,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 576,2 [M+H]⁺.

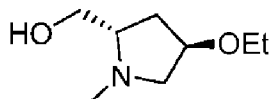
Ejemplo de referencia 71: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

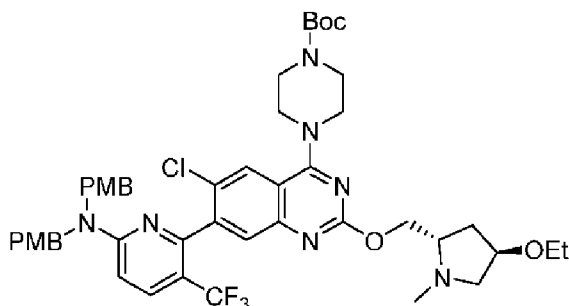


Etapa 1: ((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metanol



Se agitó una solución de ácido (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-etoxi-pirrolidin-2-carboxílico (600,0 mg, 2,31 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió hidruro de litio y aluminio (352,0 mg, 9,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con agua y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar ((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (150 mg, producto bruto) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 160,1 [M+H]⁺.

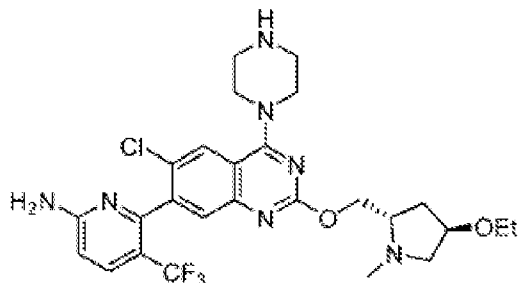
Etapa 2: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de ((2*S*,4*R*)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (84,0 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (21,6 mg, 0,54 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) y se agitó la mezcla a 25 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (4/1) para

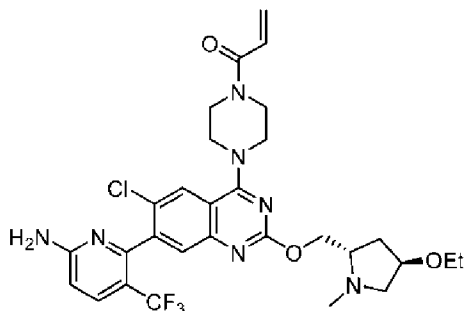
dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (160 mg, 0,18 mmol, rendimiento de un 67,7 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 906,4 $[M+H]^+$.

- 5 Etapa 3: 6-(6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 10 Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150,0 mg, 0,17 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) a 50 °C durante 6 horas. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (7/3) para dar 6-(6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80 mg, 0,14 mmol, rendimiento de un 85,4 %) como un sólido blanquecino. CL-EM: (ESI, m/z): 566,2 $[M+H]^+$.
- 15

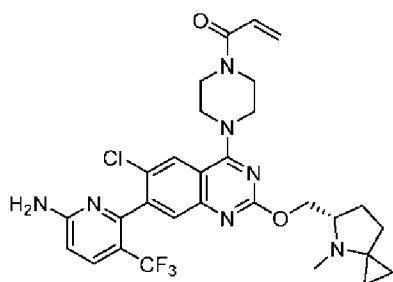
Etapa 4: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



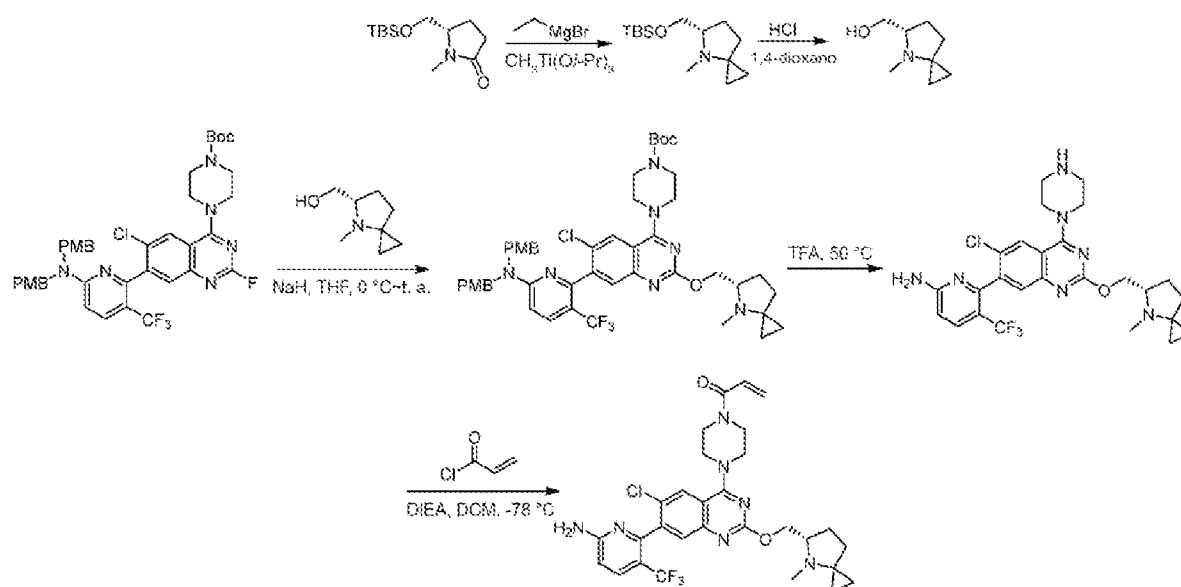
- 20 Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (70,1 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (48,1 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de acrililo (12,0 mg, 0,13 mmol) al sistema de reacción y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después de haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-etoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (32,9 mg, 0,053 mmol, rendimiento de un 42,9 %) como un sólido blanco.
- 25

- 30 **Ejemplo de referencia 71:** RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 4,52 - 4,48 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,56 - 3,36 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 620,3 $[M+H]^+$.

- 35 **Ejemplo de referencia 72:** (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

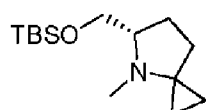


Vía de síntesis



5

Etapla 1: (S)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-4-azaespiro[2.4]heptano

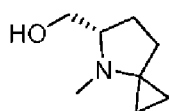


10

A una solución de (S)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (véase la etapa 2 de los ejemplos de referencia 64a y 64b) (3,0 g, 12,32 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió $\text{CH}_3\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_3$ (13,96 g, 49,3 mmol) a 25 °C bajo nitrógeno. Se agitó la solución resultante durante 0,5 horas. Se añadió bromuro de etilmagnesio (13,14 g, 98,6 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (7/1) para dar (S)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-4-azaespiro[2.4]heptano (1,5 g, 5,87 mmol, rendimiento de un 47,6 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 256,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Etapla 2: (S)-(4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanol



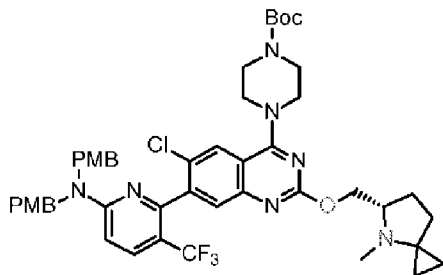
20

Se agitó una solución de (S)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-4-azaespiro[2.4]heptano (1,4 g, 5,48 mmol) en HCl/1,4-dioxano (20 ml) a 50 °C durante 6 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua

25

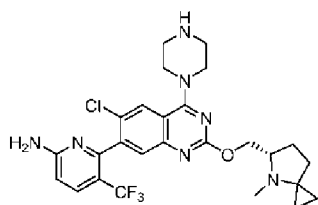
y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5/1) para dar (S)-(4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanol (300 mg, 2,12 mmol, rendimiento de un 38,8 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 142,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



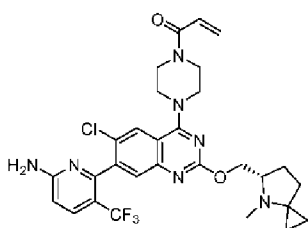
Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (8/1) para dar (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (96 mg, 0,11 mmol, rendimiento de un 41,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 888,5 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-6-(6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80,0 mg, 0,09 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 5 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano / metanol (7/1) para dar (S)-6-(6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (40 mg, 0,073 mmol, rendimiento de un 81,1 %). CL-EM: (ESI, m/z): 548,2 $[M+H]^+$.

Etapa 5: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

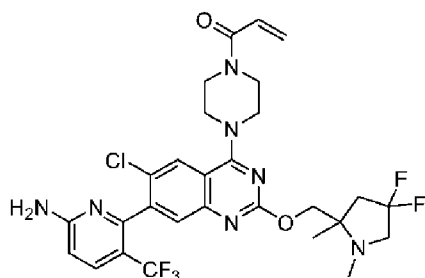


Se agitó una solución de (S)-6-(6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (30,0 mg, 0,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (22,0 mg, 0,17 mmol) en

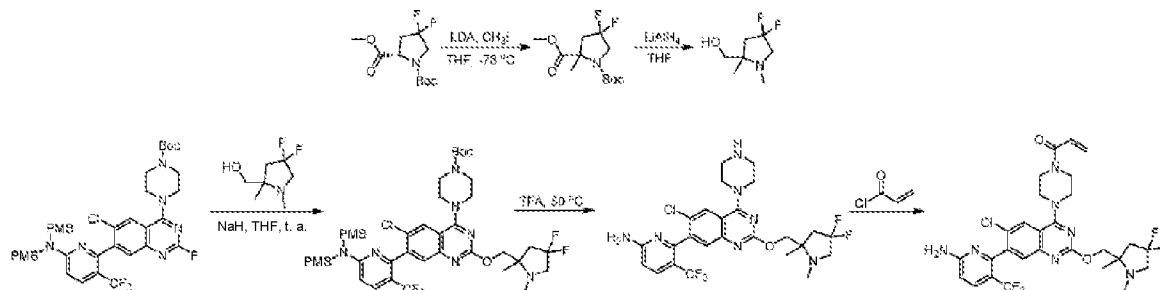
diclorometano (10 ml) a -78°C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (5,0 mg, 0,06 mmol) y se agitó a -78°C durante 0,5 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4-metil-4-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (10,8 mg, 0,018 mmol, rendimiento de un 32,8 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 602,3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. Condiciones de HPLC prep.: columna: columna XBridge Shield RP18 OBD; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (40 %~62 % en 7 min); detector, UV a 220 nm.

Ejemplo de referencia 72: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,72 - 6,50 (m, 2H), 6,48 - 6,23 (m, 1H), 5,89 - 5,68 (m, 1H), 5,03-4,82 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,02 - 3,73 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,52 (s, 1H), 0,31 (s, 1H).

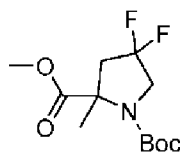
Ejemplo de referencia 73: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

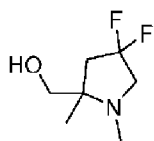


Etapas 1: 4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo



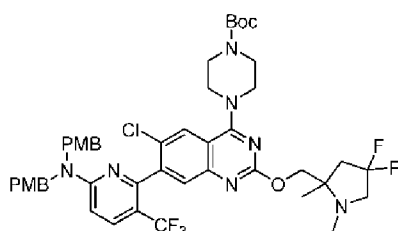
Se agitó una solución de (2S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (3,0 g, 11,31 mmol) y diisopropilamida de litio (6,8 ml, 13,57 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano (25 ml), a -78°C durante 0,5 horas bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota yodometano (2,09 g, 14,7 mmol) al sistema de reacción y se agitó a -78°C durante 5 horas. Tras haberse completado, se diluyó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogieron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto bruto deseado 4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2,6 g, 9,3097 mmol, rendimiento de un 82,3 %). CL-EM: (ESI, m/z): 280,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Etapas 2: (4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metanol



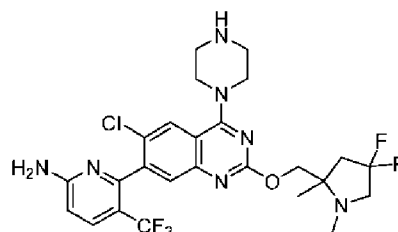
Se agitó una solución de 4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 2-metilo (2,5 g, 8,95 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió hidruro de litio y aluminio (1,36 g, 35,81 mmol) al sistema de reacción y se agitó a 25 °C durante 5 horas. Tras haberse completado, se diluyó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogieron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto (4,4-difluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)metanol (1,3 g, 7,87 mmol, rendimiento de un 87,9 %). CL-EM: (ESI, *m/z*): 166,1 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



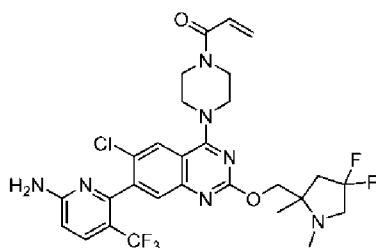
Se agitó una solución de (4,4-difluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il)metanol (130,0 mg, 0,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió el hidruro de sodio (19,0 mg, 0,79 mmol) y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, a continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (400,0 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 25 °C durante 5 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (286 mg, 0,31 mmol, rendimiento de un 60,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 912,4 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-(6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (276,0 mg, 0,30 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (25 ml) a 50 °C durante 8 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) para dar 6-(6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (120 mg, 0,21 mmol, rendimiento de un 69,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 572,2 [M+H]⁺.

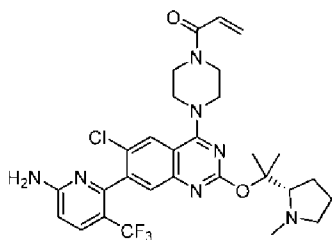
Etapa 5: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



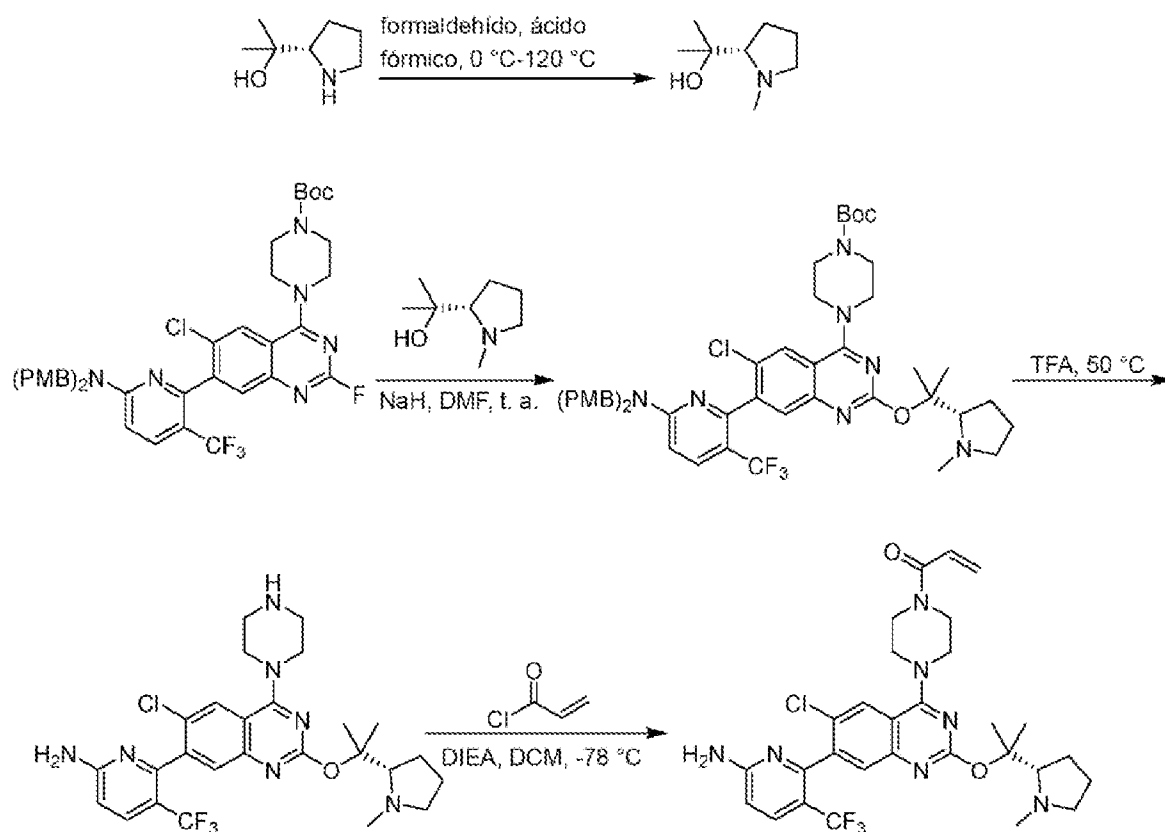
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (110,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (75,0 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (18,0 mg, 0,20 mmol) al sistema de reacción y se agitó a -78 °C durante 30 min. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((4,4-difluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (54,5 mg, 0,09 mmol, rendimiento de un 45,3 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 73: CL-EM: (ESI, *m/z*): 626,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,34-6,18 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,06-3,84 (m, 8H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,69-2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

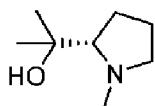
Ejemplo de referencia 74: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



Etapla 1: 2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]propan-2-ol



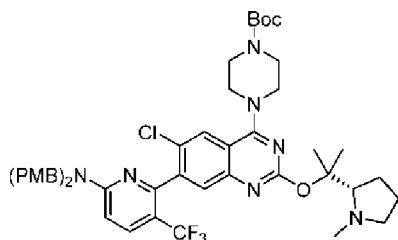
5

Se añadió 2-[(2S)-pirrolidin-2-il]propan-2-ol (1,0 g, 7,74 mmol) a 0,2 ml de ácido fórmico a 0 °C, seguido de 0,15 ml de formaldehído acuoso al 40 %. A continuación, se sometió a reflujo la mezcla a 120 °C durante 24 horas. Tras haberse completado, se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 5 N y se evaporó. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de agua, se saturó con hidróxido de sodio, y se extrajo con cloroformo. Se secaron los extractos combinados sobre carbonato de potasio, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 510 mg (46 %) de 2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]propan-2-ol como un sólido marrón amarillento. CL-EM: (ESI, m/z): 144,3 [M+H]⁺.

10

Etapla 2: (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15

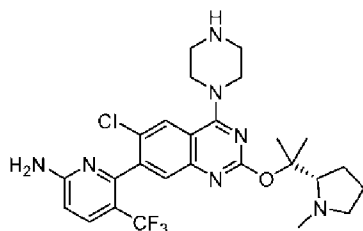


A una solución de 2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]propan-2-ol (112,01 mg, 0,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (22 ml) se le añadió hidruro de sodio (125,13 mg, 3,13 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20

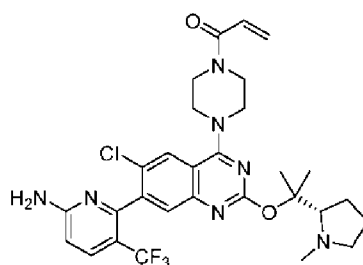
(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (300,0 mg, 0,39 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (4 %) para dar 105 mg (30,2 %) de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*) 890,4 [M+H]⁺.

Etapas 3: (S)-6-(6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (96,0 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético (21 ml, 0,11 mmol) a 50 °C durante 5 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se usó el producto bruto en la siguiente reacción. CL-EM: (ESI, *m/z*): 550,4 [M+H]⁺.

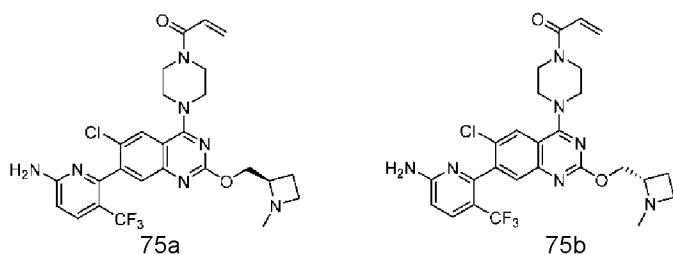
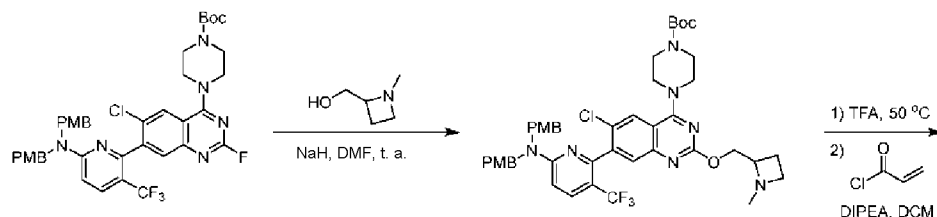
Etapas 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



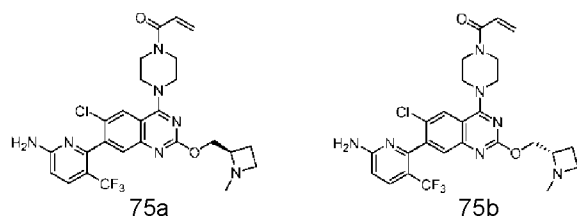
A una solución de (S)-6-(6-cloro-2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)propan-2-il)oxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (59,0 mg, 0,11 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (55,35 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (19 ml) se le añadió cloruro de acrililo (6,8 mg, 0,08 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar un producto bruto. Se purificó directamente el producto bruto por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 µm, C-0013; fase móvil, A: 10 mmol de bicarbonato de amonio en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 8 mg (12,3 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[1-metil-1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]etoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 604,4 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 74: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 16,4, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 8H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 6H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 604,4 [M+H]⁺.

Ejemplos de referencia 75a y 75b: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilacetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 75a**) y (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-metilacetidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 75b**)

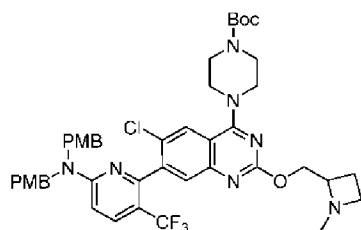
**Vía de síntesis**

5



Etapas 1: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10



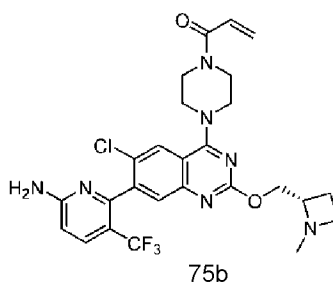
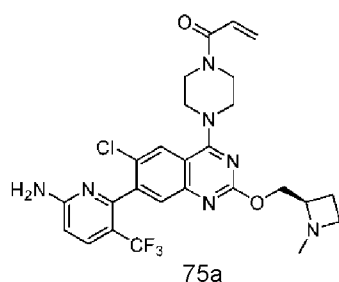
Se agitó una solución de (1-metilacetidin-2-il)metanol (39,5 mg, 0,3 mmol) e hidruro de sodio (pureza de un 60 %) (23,4 mg, 0,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (150,0 mg, 0,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con cloruro de amonio saturado. Se extrajo la solución resultante con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (120,0 mg, 0,1 mmol, rendimiento de un 72 %) como un líquido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 848,3 [M+H]⁺.

15

20

Etapas 2: (*R*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 75a**) y (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 75b**)

25

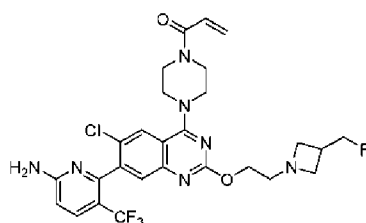


Se agitó una solución de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,1 mmol) en ácido trifluoroacético (2,6 ml, 35,3 mmol) a 50 °C durante 12 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se redisolvió la mezcla resultante en diclorometano (1 ml) y se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (76,1 mg, 0,5 mmol) y cloruro de acrililo (17,8 mg, 0,2 mmol). Se agitó la reacción a -78 °C durante 0,5 horas. Se desactivó la solución resultante con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna XBridge Prep OBD C18, 30x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; para dar los diastereoisómeros como un aceite incoloro. Se aislaron los diastereoisómeros por HPLC prep. quiral (columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 µm; fase móvil A: (hex:DCM=3:1) (DEA al 0,1 %): IPA=80:20) para dar (*R*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 75a**) (6,1 mg, 0,01 mmol, rendimiento de un 5,5 %) como un sólido blanco y (*S*)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-[(1-metilacetidin-2-il)metoxi]quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 75b**) (6,6 mg, 0,01 mmol, rendimiento de un 6 %) como un sólido blanco.

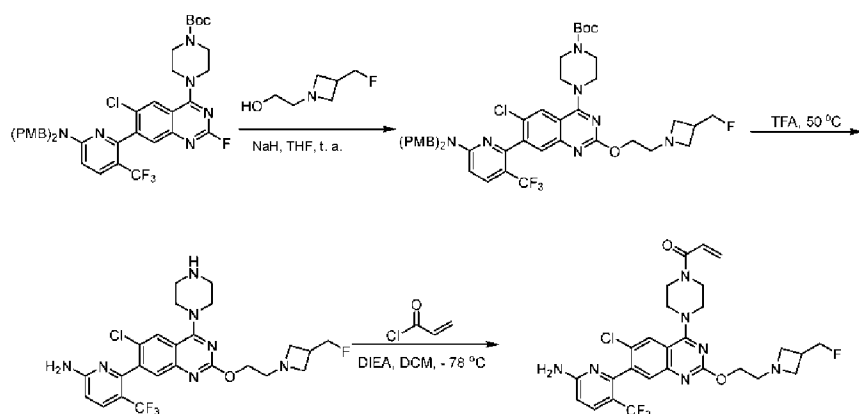
Ejemplo de referencia 75a: CL-EM: (ESI, *m/z*): 562,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 8H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 2H). HPLC quiral: columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 µm; detectada a 254 nm; (hex:DCM=3:1) (DEA al 0,1 %): IPA=80:20; caudal: 1 ml/min; tiempo de retención: 3,723 min; (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 75b: CL-EM: (ESI, *m/z*): 562,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 8H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 2H). HPLC quiral: columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 µm; detectada a 254 nm; (hex:DCM=3:1) (DEA al 0,1 %): IPA=80:20; caudal: 1 ml/min; tiempo de retención: 4,650 min; (pico más lento).

Ejemplo de referencia 76: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

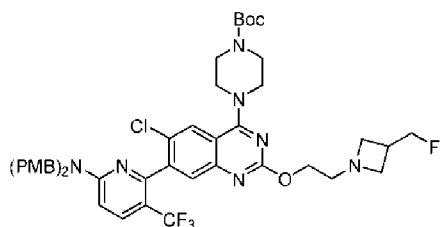


Vía de síntesis



Etapa 1: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

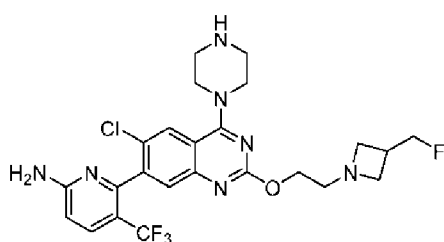


Se añadió una solución de 2-[3-(fluorometil)acetidin-1-il]etanol (70,0 mg, 0,5300 mmol) e hidruro de sodio (20,0 mg, 0,5 mmol, pureza de un 60 %) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Tras haberse completado, se concentró la solución a vacío para obtener el producto bruto. Se usó directamente el producto bruto para la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, m/z) 880,3 $[M+H]^+$.

10

Etapa 2: 6-(6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

15

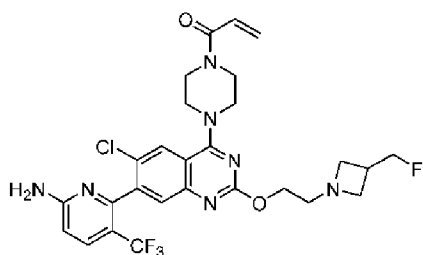


Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (241,0 mg, 0,27 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (25:75) para dar 6-(6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140 mg, 0,25 mmol, rendimiento de un 94,7 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 540,2 $[M+H]^+$.

20

25

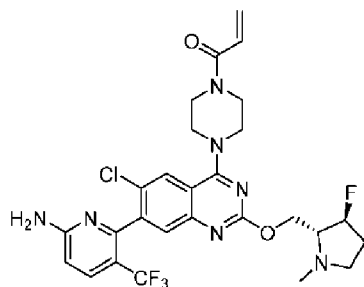
Etapa 3: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



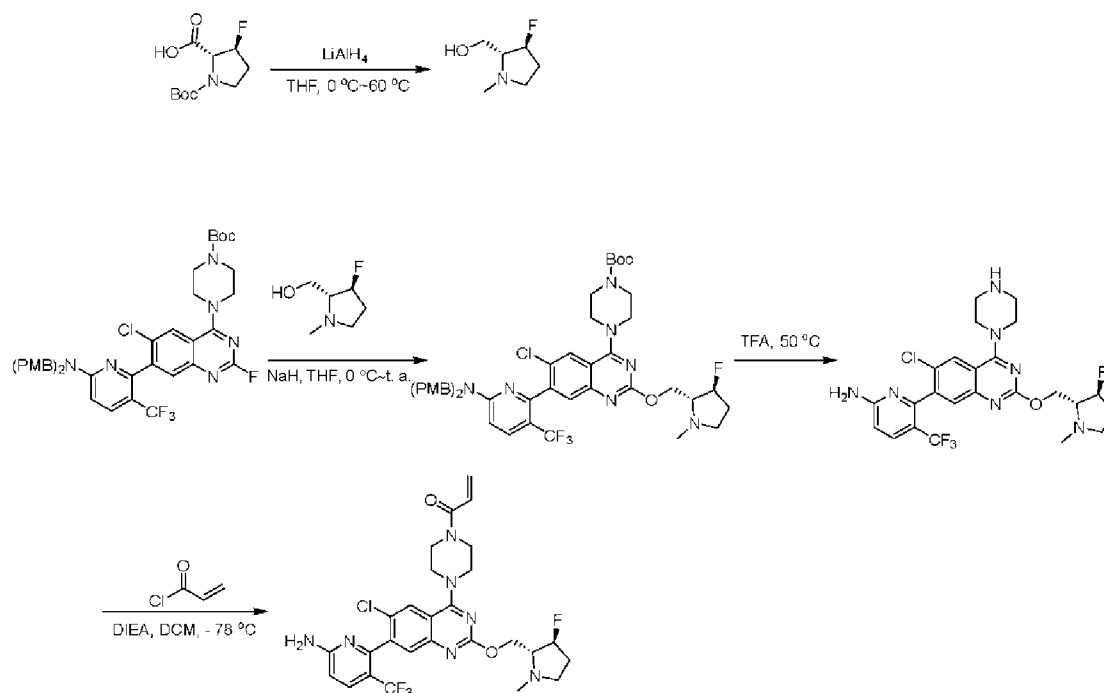
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140,0 mg, 0,26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml, 0,52 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (24,0 mg, 0,27 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (25:75) para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xselect CSH OBD de 30*150 mm, 5 um, n; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min, que dio 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(2-(3-(fluorometil)acetidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona, sal de ácido fórmico (16,8 mg, 0,026 mmol, rendimiento de un 10,1 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 76: CL-EM: (ESI, m/z): 594,2 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00-6,67 (m, 3H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 2,1, 16,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 2,1, 10,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,93-3,70 (m, 8H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 3H).

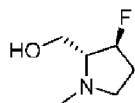
Ejemplo de referencia 77: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2R,3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

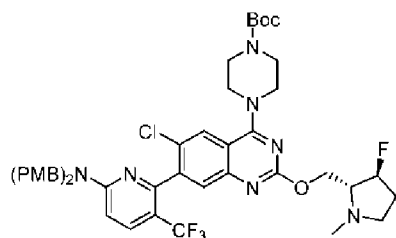


Etapla 1: [(2R, 3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol



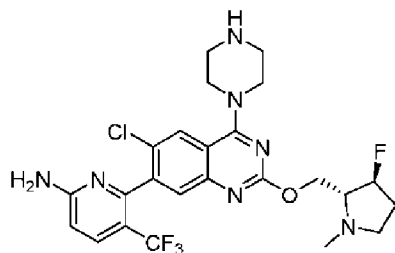
Se le añadió hidruro de litio y aluminio (146,63 mg, 3,86 mmol) a una solución de ácido (2R,3S)-1-*tert*-butoxicarbonil-3-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (450,0 mg, 1,93 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) a 0 °C. A continuación, se calentó la reacción a 60 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la reacción y se desactivó con agua, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 80 mg (31 %) de [(2R,3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 134,3 [M+H]⁺.

Etapla 2: 4-[7-[6-[bis(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2R,3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



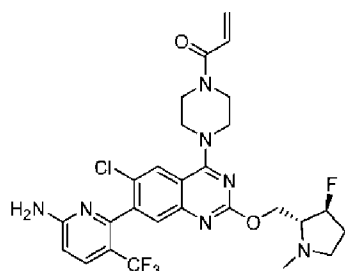
A una solución de [(2R,3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (138,85 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se le añadió hidruro de sodio (166,84 mg, 4,17 mmol) a 0 °C. Se calentó la reacción a 25 °C y se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-[7-(6-bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (400,0 mg, 0,52 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/1) para dar 69 mg (15 %) de 4-[7-[6-[bis(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2R,3S)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 880,5 [M+H]⁺.

Etap 3: 6-[6-cloro-2-[[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il]-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (61,0 mg, 0,07 mmol) en ácido trifluoroacético (16 ml) a 50 °C durante 3 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se ajustó el pH a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 37 mg de 6-[6-cloro-2-[[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il]-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 540,3 [M+H]⁺.

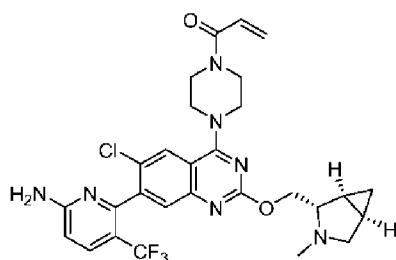
Etap 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



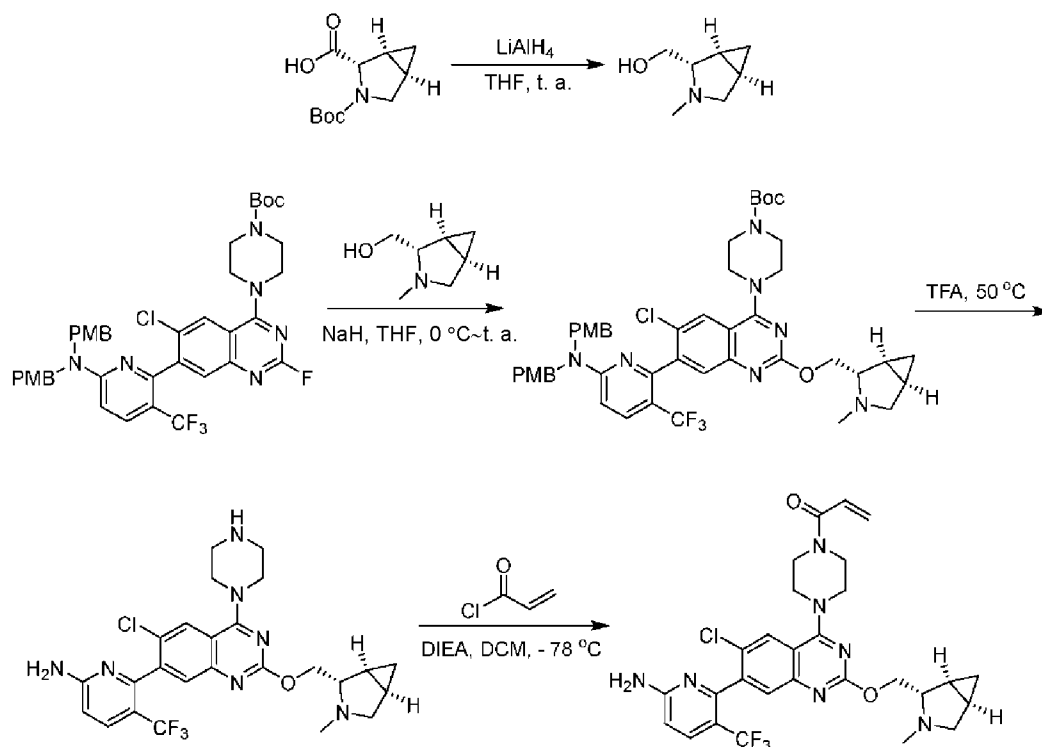
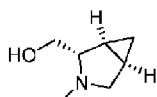
A una solución de 6-[6-cloro-2-[[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il]-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (37,0 mg, 0,07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (35,36 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (4,6 ml) se le añadió cloruro de acrililo (3,72 mg, 0,04 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó directamente el producto bruto por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 μm, C-0013; fase móvil, A: TFA en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 7,5 mg (18,4 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2*R*,3*S*)-3-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 594,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 77: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,98-6,78 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 52,0, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 6,8, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 594,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 78a: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

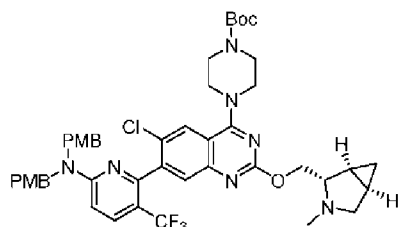


Vía de síntesis

5 Etapla 1: ((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol

Se agitó una solución de ácido (1*S*,2*S*,5*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (200,0 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió hidruro de litio y aluminio (67,0 mg, 1,77 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar ((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (90 mg, 0,71 mmol, rendimiento de un 80,4 %) que se transfirió directamente a la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, *m/z*): 128,1 [M+H]⁺.

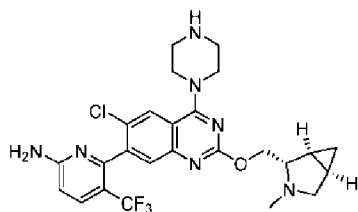
Etapla 2: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de ((1*S*,2*S*,5*R*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (100,0 mg, 0,7900 mmol) e hidruro de sodio (32,0 mg, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacín-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 3 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) para dar 4-(7-(6-(bis(4-

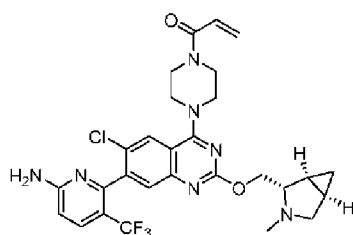
metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 24,6 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 874,4 $[M+H]^+$.

- 5 **Etapla 3:** 6-(6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 10 Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (83,0 mg, 0,09 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 5 horas. Se concentró la reacción para dar 6-(6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (25 mg, 0,05 mmol, rendimiento de un 89 %). CL-EM: (ESI, m/z): 534,2 $[M+H]^+$.

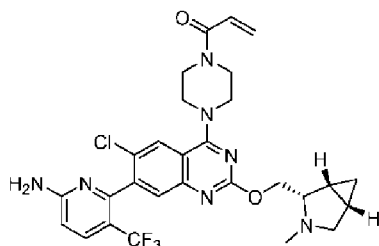
- 15 **Etapla 4:** 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



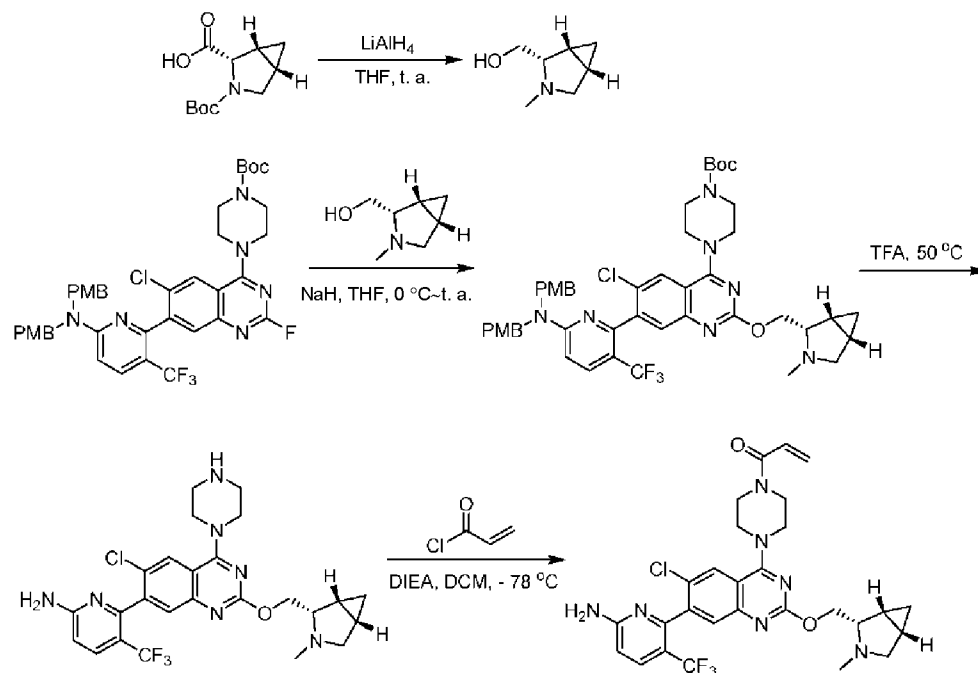
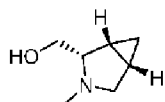
- 20 Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,09 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (37,0 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (9,0 mg, 0,10 mmol) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 0,5 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua (2 ml) y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se aisló adicionalmente el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xselect CSH OBD de 30*150 mm, 5 μ m, n_r ; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1S,2S,5R)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (15,2 mg, 0,03 mmol, rendimiento de un 46 %) como un sólido blanco.

- 35 **Ejemplo de referencia 78a:** CL-EM: (ESI, m/z): 588,3 $[M+H]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,7, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,05-3,86 (m, 8H), 3,13 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 9, 3,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 1H), 0,45-0,26 (m, 1H).

- 40 **Ejemplo de referencia 78b:** 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1R,2S,5S)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

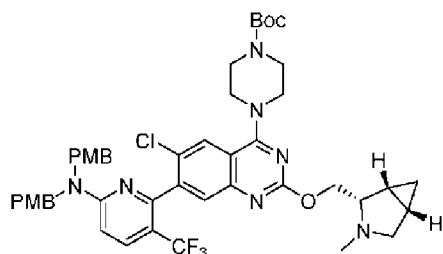


Vía de síntesis

5 Etapa 1: ((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol

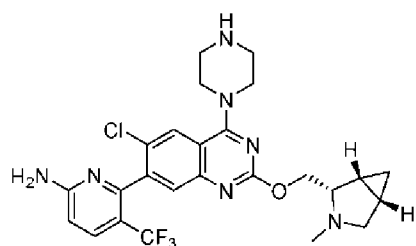
Se agitó una solución de ácido (1*R*,2*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (200,0 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió hidruro de litio y aluminio (67,0 mg, 1,77 mmol) y se agitó a 25 °C durante 6 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar ((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (86 mg, 0,68 mmol, rendimiento de un 76,8 %) que se transfirió a la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, *m/z*): 128,1 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 2: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



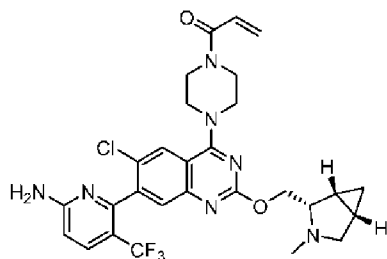
Se agitó una solución de ((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metanol (100,0 mg, 0,79 mmol) e hidruro de sodio (32,0 mg, 1,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 3 horas. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (93 mg, 0,11 mmol, rendimiento de un 40,8 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 874,4 [*M*+*H*]⁺.

Etapla 3: 6-(6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (83,0 mg, 0,09 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 5 horas. Se concentró la reacción para dar 6-(6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (40 mg, 0,09 mmol, rendimiento de un 70,2 %). CL-EM: (ESI, *m/z*): 534,2 [M+H]⁺.

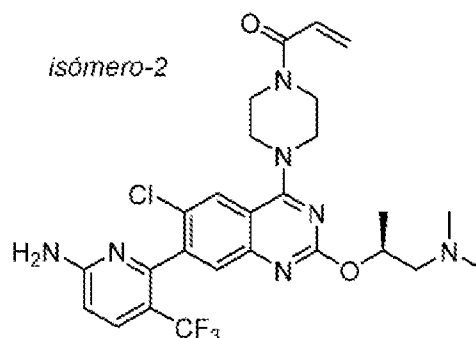
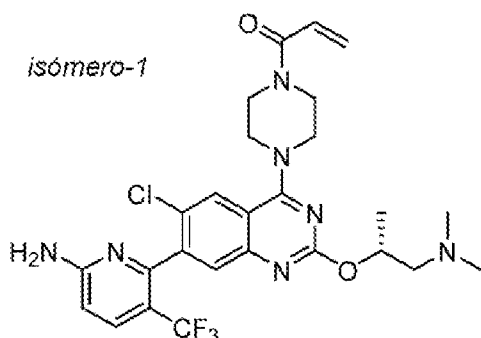
Etapla 4: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



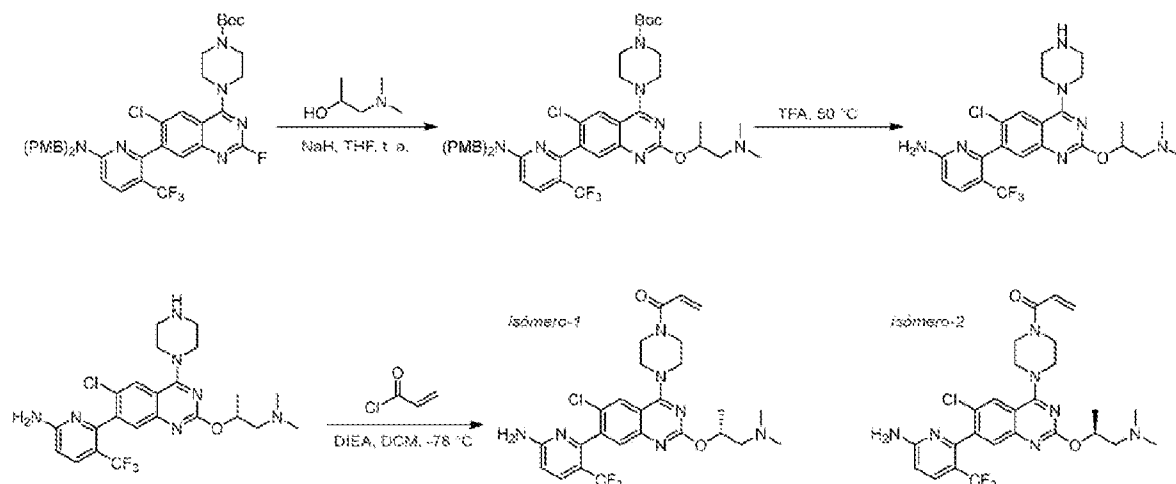
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (50,0 mg, 0,09 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (37,0 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió cloruro de acrililo (10 mg, 0,10 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Tras haberse completado, se desactivó la solución con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se aisló adicionalmente el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xselect CSH OBD de 30*150 mm, 5 µm, n; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((1*R*,2*S*,5*S*)-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (15,4 mg, 0,026 mmol, rendimiento de un 37,8 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 78b: CL-EM: (ESI, *m/z*): 588,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 10,8, 10,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,6, 2Hz, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,14-3,68 (m, 8H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 1H), 0,63-0,47 (m, 1H).

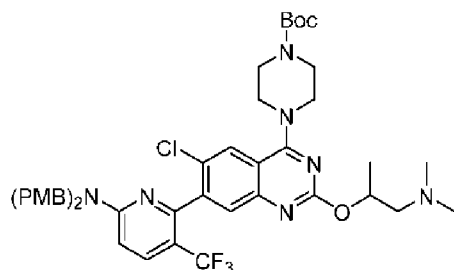
Ejemplos de referencia 79a y 79b: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona y (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

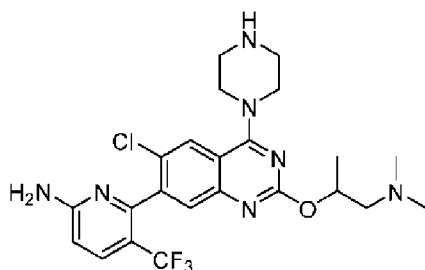


- 5 Etapas 1: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 Se agitó una solución de 1-dimetilamino-2-propanol (40,0 mg, 0,39 mmol) e hidruro de sodio (10,0 mg, 0,4200 mmol, pureza de un 60 %) en tetrahidrofurano (10 ml) a 25 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación.
- 15 CL-EM: (ESI, m/z): 850,2 $[M+H]^+$.

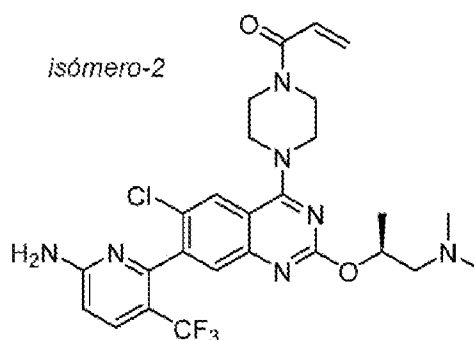
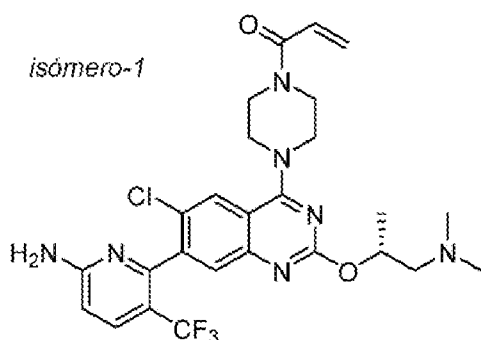
Etapas 2: 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 20 Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (243,0 mg, 0,29 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción a vacío y se usó directamente el producto resultante en la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, m/z): 510,2 $[M+H]^+$.

Etapas 3: (R)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona y (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

30

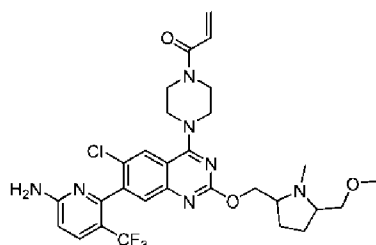


Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)propan-2-il)oxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (60,0 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (11,0 mg, 0,12 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Tras haberse completado, se concentró la reacción para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xselect CSH OBD de 30*150 mm, 5 μ m, n; fase móvil A: agua (FA al 0,1 %), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min. Se purificó el producto resultante por columna de HPLC prep. quiral: CHIRALPAK IC, 2*25 cm, 5 μ m; fase móvil A: hex:DCM=3:1 (NH₃ 10 mM-MeOH)--HPLC, fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 18 ml/min para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1*S*)-2-(dimetilamino)-1-metil-etoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (8,1 mg, 0,014 mmol, rendimiento de un 12,2 %) como un sólido blanco y 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(1*R*)-2-(dimetilamino)-1-metil-etoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (9,5 mg, 0,016 mmol, rendimiento de un 14,3 %) como un sólido blanco.

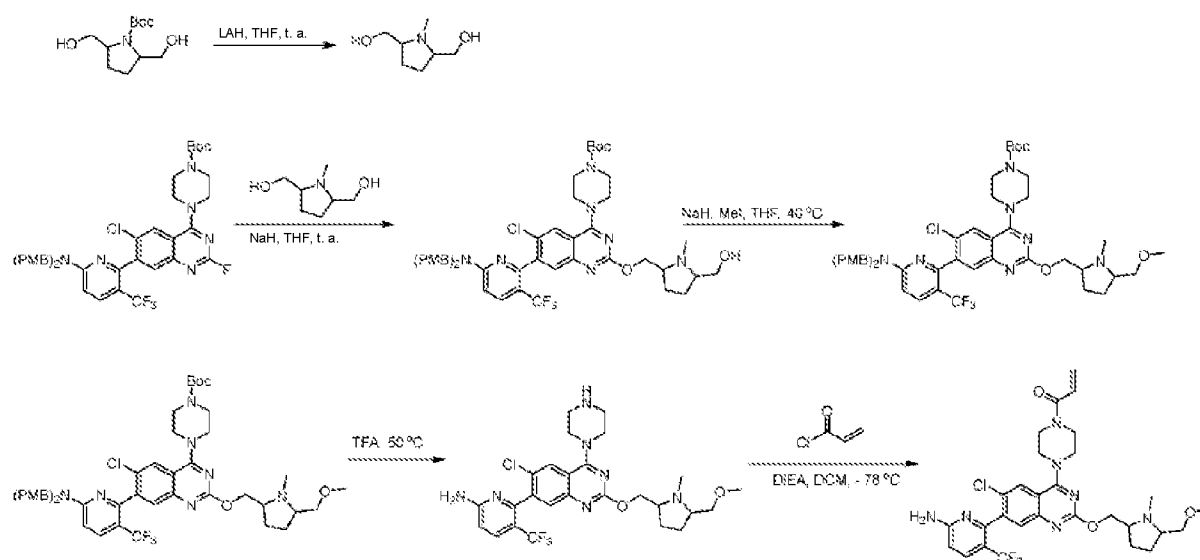
Ejemplo de referencia 79a: CL-EM: (ESI, m/z): 564,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,58 (d, J = 12,0, 1H), 6,17 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,95-3,62 (m, 8H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,35-1,20 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μ m); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 3/1) (dietilamina al 0,1 %) / metanol = 7/3; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,2 min (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 79b: CL-EM: (ESI, m/z): 564,2 [M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO, ppm) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,8, 1H), 6,17 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,93-3,65 (m, 8H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,40-1,29 (m, 3H). HPLC quiral: CHIRALPAK IC-3 (0,46*5 cm; 3 μ m); detectada a 254 nm; (n-hexano / diclorometano = 3/1) (dietilamina al 0,1 %) / metanol = 7/3; caudal = 1,0 ml/min; tiempo de retención: 3,0 min (pico más lento).

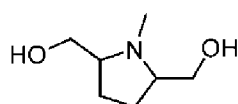
Ejemplo de referencia 80: 1-[4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

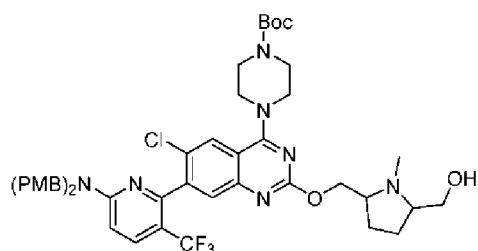


Etapla 1: (1-metilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol



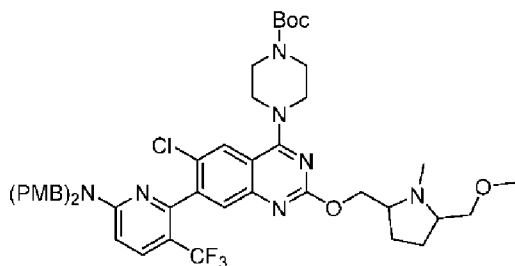
Se agitó una solución de 2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1500,0 mg, 6,49 mmol) e hidruro de litio y aluminio (369,0 mg, 9,72 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) a 25 °C durante 8 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:4) para dar (1-metilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (500 mg, 3,44 mmol, rendimiento de un 53,1 %) como un aceite incoloro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 146,2 [M+H]⁺.

Etapla 2: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



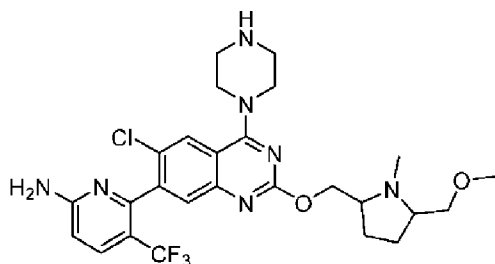
Se agitó una solución de (1-metilpirrolidin-2,5-diil)dimetanol (76,0 mg, 0,52 mmol) e hidruro de sodio (40,0 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 25 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (5:95) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,13 mmol, rendimiento de un 51,4 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 892,4 [M+H]⁺.

Etapla 3: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



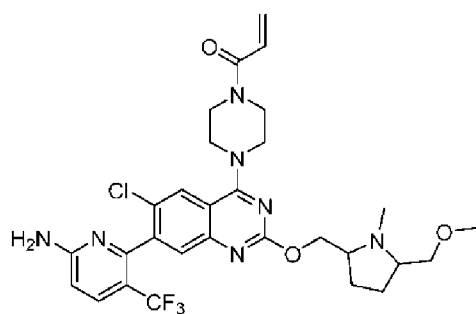
Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (100,0 mg, 0,11 mmol) e hidruro de sodio (9,0 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 40 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió yodometano (32,0 mg, 0,23 mmol) y se agitó a 40 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (97:3) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,055 mmol, rendimiento de un 49,2 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 906,4 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-(6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 mg, 0,01 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,8 ml) a 50 °C durante 2 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se usó directamente el producto bruto en la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, *m/z*): 566,3 [M+H]⁺.

Etapa 5: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

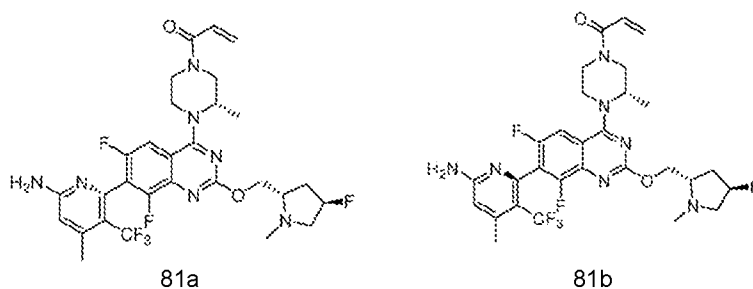


Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (100,0 mg, 0,17 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,33 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (15,0 mg, 0,17 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (95:5) para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna XBridge Prep OBD C18, 30x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min para dar formiato de 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((5-(metoximetil)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (34,4 mg, 0,051 mmol,

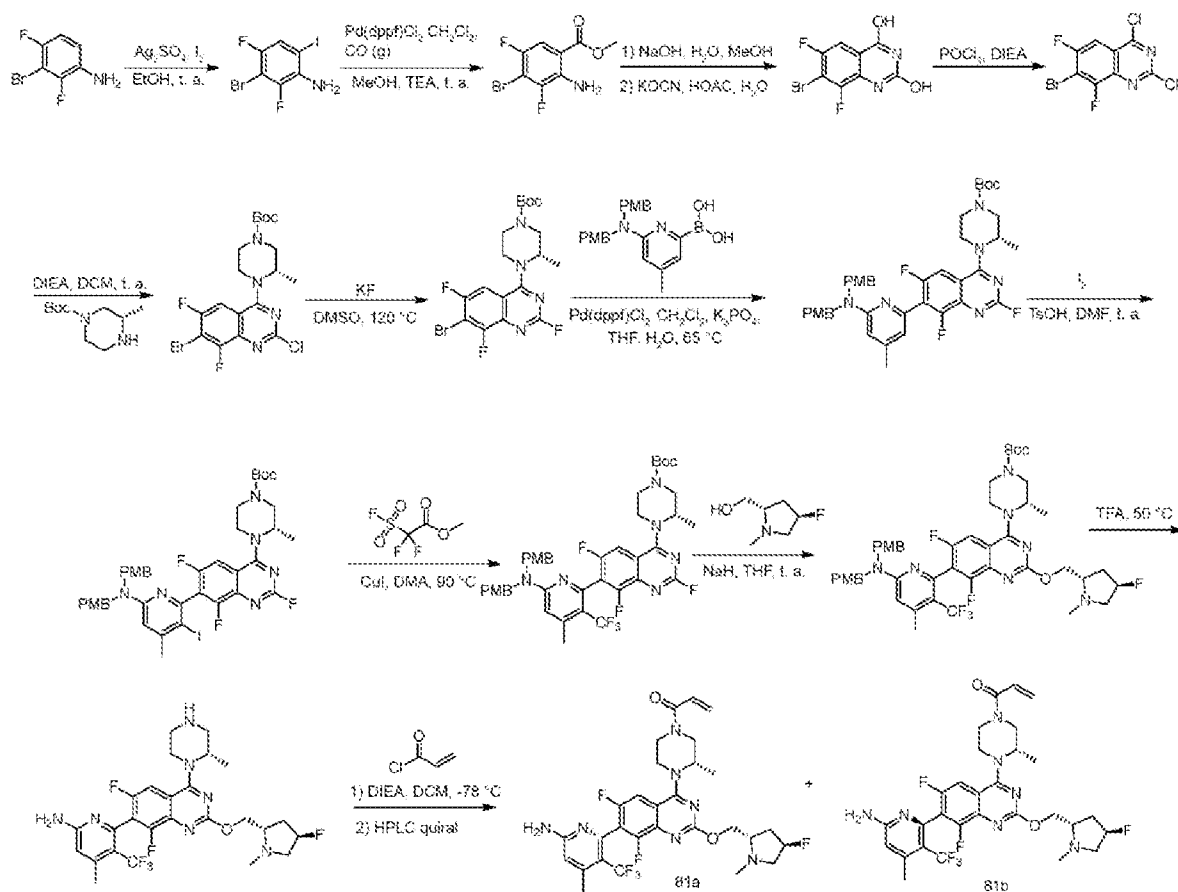
rendimiento de un 30,2 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 80: CL-EM: (ESI, m/z): 620,4 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, MeOD, ppm) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 10H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,78-2,53 (m, 3H), 2,20-1,87 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 2H).S

Ejemplos 81a y 81b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 81a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 81b**) (2 atropisómeros)



Vía de síntesis

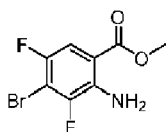


Etapa 1: 3-bromo-2,4-difluoro-6-yodoanilina



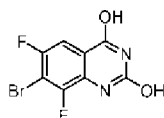
- 5 Se agitó una solución de 3-bromo-2,4-difluoroanilina (10,0 g, 48,08 mmol) y sulfato de plata (14,98 g, 48,32 mmol) y yodo (13,5 g, 53,15 mmol) en etanol (200 ml) a 20 °C durante 4 horas. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado sobre gel de sílice. Se purificó la mezcla resultante por cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo para dar 3-bromo-2,4-difluoro-6-yodoanilina (15 g, 44,92 mmol, rendimiento de un 93,4 %) como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, m/z): 333,9 [M+H]⁺.

10 Etapla 2: 2-amino-4-bromo-3,5-difluorobenzoato de metilo



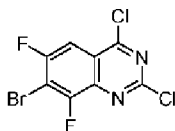
- 15 Bajo monóxido de carbono, se agitó una solución de 3-bromo-2,4-difluoro-6-yodoanilina (15,0 g, 44,92 mmol) y complejo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (3,3 g, 4,51 mmol) en metanol (500 ml) a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió trietilamina (21 ml, 314,47 mmol) y se agitó a 25 °C durante 8 horas. Se concentró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (3/97) para dar 2-amino-4-bromo-3,5-difluoro-benzoato de metilo (8,6 g, 32,3 mmol) como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 266,0 [M+H]⁺.

20 Etapla 3: 7-bromo-6,8-difluoroquinazolin-2,4-diol



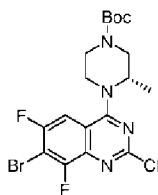
- 25 Se agitó una solución de 2-amino-4-bromo-3,5-difluoro-benzoato de metilo (15,0 g, 56,4 mmol) y NaOH (4,5 g, 112,8 mmol) en agua (300 ml) y metanol (300 ml) a 25 °C durante 3 horas. Después de que desapareciera el 2-amino-4-bromo-3,5-difluoro-benzoato de metilo, se lavó el sistema de reacción con éter dietílico. A continuación, se ajustó el pH de la solución a 4 con HOAc (30 ml, 56,4 mmol). A la solución resultante se le añadió KOCN (11,4 g, 140,53 mmol) y se agitó a 40 °C durante 3 horas. Esta operación se repitió tres veces hasta que se formó la mayor parte del intermedio en CLEM. A continuación, se añadió NaOH (90 g, 2256 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de haberse completado, se ajustó el pH del sistema de reacción a 4 con ácido clorhídrico concentrado. Se recogieron los sólidos después de haberse filtrado y se lavó con agua para dar 7-bromo-6,8-difluoroquinazolin-2,4-diol (5 g, 18,049 mmol, rendimiento de un 32 %) como un sólido rojo. CL-EM: (ESI, m/z): 276,9 [M+H]⁺.

35 Etapla 4: 7-bromo-2,4-dicloro-6,8-difluoroquinazolina



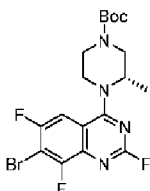
- 40 Se agitó una solución de 7-bromo-6,8-difluoro-quinazolin-2,4-diol (5,0 g, 18,05 mmol) en POCl₃ (150 ml) a 120 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (46,7 g, 361,0 mmol) y se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío para dar 7-bromo-2,4-dicloro-6,8-difluoro-quinazolina (4 g, aceite amarillo, producto bruto) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 312,9 [M+H]⁺.

45 Etapla 5: (S)-4-(7-bromo-2-cloro-6,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



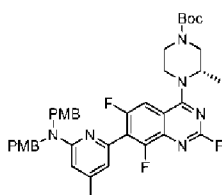
A una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-6,8-difluoro-quinazolina (4 g, producto bruto) en diclorometano (120 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (10 ml), se agitó la solución resultante a 20 °C durante 5 minutos, a continuación, se añadió (S)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,96 g, 29,8 mmol) y se agitó la reacción a 20 °C durante 5 horas. Después de haberse completado, se lavó la solución resultante con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/4) para dar (S)-4-(7-bromo-2-cloro-6,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,6 g, 9,6 mmol, rendimiento de un 65 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 477,0 [M+H]⁺.

Etapas 6: (S)-4-(7-bromo-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



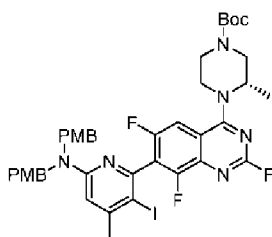
Se agitó una mezcla de (S)-4-(7-bromo-2-cloro-6,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,1 mmol) y fluoruro de potasio (2,5 g, 43,0 mmol) en DMSO (25 ml) a 120 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. Se filtró la reacción, se diluyó el filtrado con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar (S)-4-(7-bromo-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 1,3 mmol, rendimiento de un 62,1 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 461,1 [M+H]⁺.

Etapas 7: (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



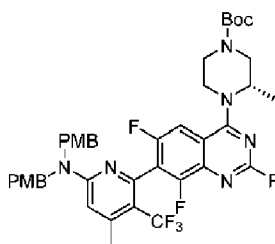
A una solución de (S)-4-(7-bromo-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 1,08 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico (850,0 mg, 2,17 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (90,0 mg, 0,11 mmol), en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (6 ml), se le añadió fosfato de potasio (460,0 mg, 2,17 mmol) a 65 °C bajo nitrógeno. Se agitó la solución resultante a 65 °C durante 3 horas. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (9/1) para dar (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (650 mg, 0,89 mmol, rendimiento de un 82,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 729,3 [M+H]⁺.

Etapas 8: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



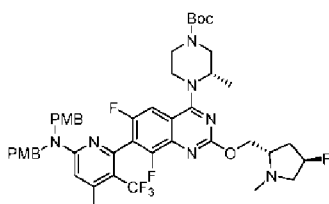
Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 0,69 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (12,0 mg, 0,07 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió NIS (309,0 mg, 1,37 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (30/1) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,23 mmol, rendimiento de un 34,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 855,2 [M+H]⁺.

Etapas 9: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



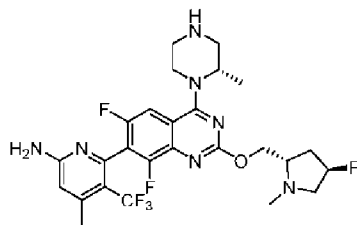
Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 0,59 mmol) y CuI (450,0 mg, 2,36 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1130,0 mg, 5,88 mmol) y se agitó a 90 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. Se concentró la reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (20/1) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (430 mg, 0,54 mmol, rendimiento de un 92,2 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 797,3 [M+H]⁺.

Etapas 10: (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



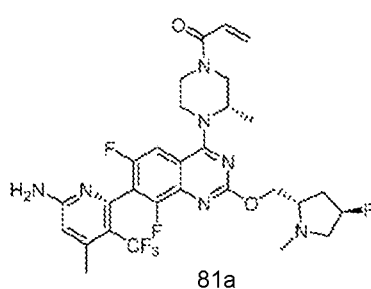
Se agitó una solución de ((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metanol (168,0 mg, 1,26 mmol) y NaH (101,6 mg, 2,54 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) en tetrahydrofurano (20 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,6,8-trifluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500,0 mg, 0,63 mmol) y se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (4/1) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,38 mmol, rendimiento de un 61,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 910,4 [M+H]⁺.

Etapla 11: 6-(6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-((S)-2-metilpiperacin-1-il)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

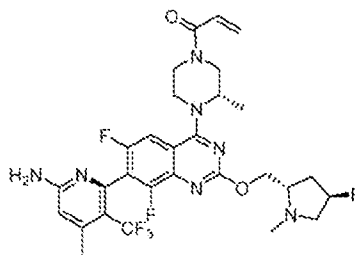


Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350,0 mg, 0,38 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 6 horas. Después de haberse completado, se concentró el disolvente a vacío para dar 6-(6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-((S)-2-metilpiperacin-1-il)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (200 mg, producto bruto) que se usó para la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 570,2 [M+H]⁺.

Etapla 12: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 81a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo 81b**) (2 atropisómeros)



81a



81b

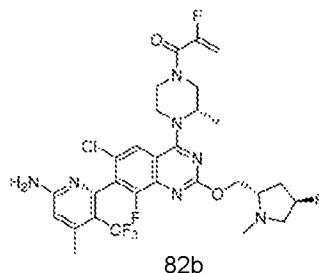
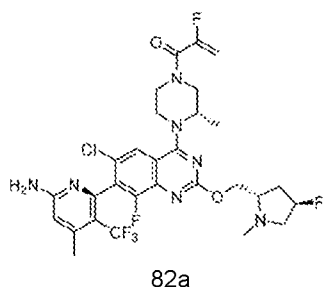
Se agitó una solución de 6-(6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-4-((S)-2-metilpiperacin-1-il)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (400,0 mg, 0,70 mmol) y DIEA (274,0 mg, 2,12 mmol) en diclorometano (40 ml) a -78 °C durante 5 min. A continuación, se añadió cloruro de acrililo (64,0 mg, 0,71 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Después de haberse completado, se desactivó la solución con agua y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. sucesiva y HPLC quiral para dar los compuestos del título. Se asignó la estereoquímica de los compuestos del título en base a la potencia.

Ejemplo 81a: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (67,7 mg, 0,11 mmol, rendimiento de un 15,5 %, sólido blanco). RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,53 (dd, *J* = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,35 - 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 - 4,31 (m, 3H), 4,31 - 3,94 (m, 2H), 3,82 - 3,45 (m, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,5, 3H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 624,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 μm; fase móvil: (hex:DCM=3:1) (DEA al 0,1 %):EtOH=80:20, caudal: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 1,836 min (pico más rápido).

Ejemplo 81b: 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6,8-difluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona, RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,53 (dd, *J* = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,71 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,38 - 6,20 (m, 1H), 5,81 (dd, *J* = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,45 - 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64 - 4,31 (m, 3H), 4,31 - 3,94 (m, 2H), 3,82 - 3,45 (m, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,79 - 2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 1,5, 3H), 2,39 - 2,20 (m, 1H), 2,17 - 1,78 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 624,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 μm; fase móvil: (hex:DCM=3:1) (DEA al 0,1 %):EtOH=80:20, caudal: 1,0 ml/min; tiempo de retención: 2,322 min (pico más rápido).

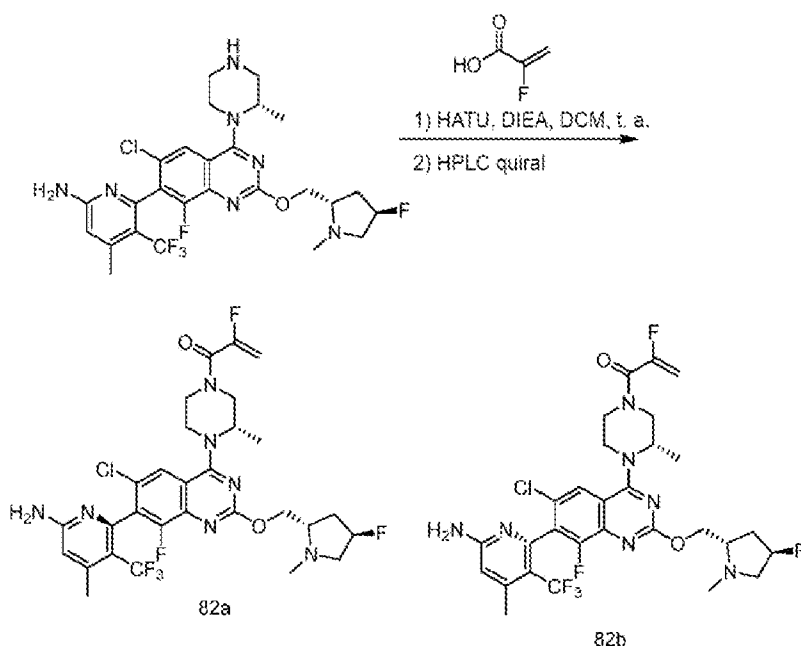
Ejemplos de referencia 82a y 82b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 82a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-

(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona
(ejemplo de referencia 82b)



5

Vía de síntesis



Se agitó una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il)metoxi)-4-((2S)-2-metilpiperacin-1-il)quinazolin-7-il]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (producida como un intermedio en la etapa 2 del ejemplo 69) (0,6 g, 1,02 mmol), ácido 2-fluoroacrílico (0,09 g, 1,02 mmol), HATU (0,58 g, 1,54 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (397 mg, 3,07 mmol) en diclorometano (5 ml) a t. a. durante 2 horas. Tras haberse completado, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. y HPLC quiral para dar 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (55,2 mg, 0,084 mmol, rendimiento de un 8,2 %) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-2-fluoroprop-2-en-1-ona (42,8 mg, 0,065 mmol, rendimiento de un 6,4 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 658,3 [M+H]⁺. Condición de HPLC prep.: columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; CHIRALPAK IC de HPLC quiral, 3*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hex:DCM=3:1(NH₃ 10 mM-MeOH)--HPLC, fase móvil B: ETOH--HPLC; caudal: 2 ml/min.

Ejemplo de referencia 82a RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,42-5,02 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,42-3,93 (m, 3H), 3,86-3,39 (m, 4H), 3,21-3,00 (m, 1H), 2,77-2,51 (s, 4H), 2,51-2,39 (m, 3H), 2,38-1,92 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 82b RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,51-5,00 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,46-3,93 (m, 3H), 3,86-3,39 (m, 4H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,78-2,51 (m, 4H), 2,51-2,40 (m, 3H), 2,40-1,90 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

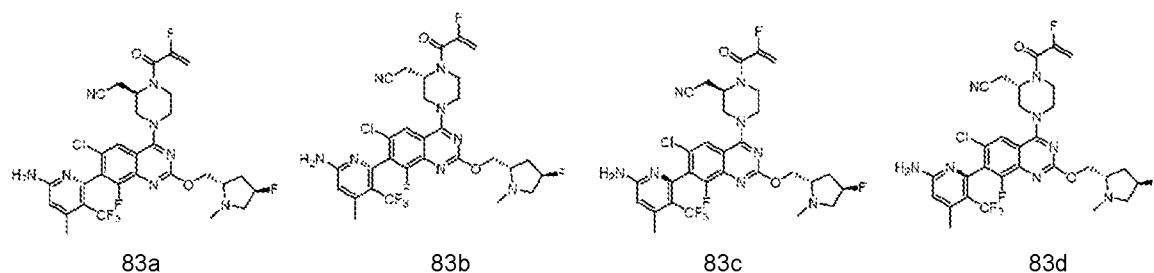
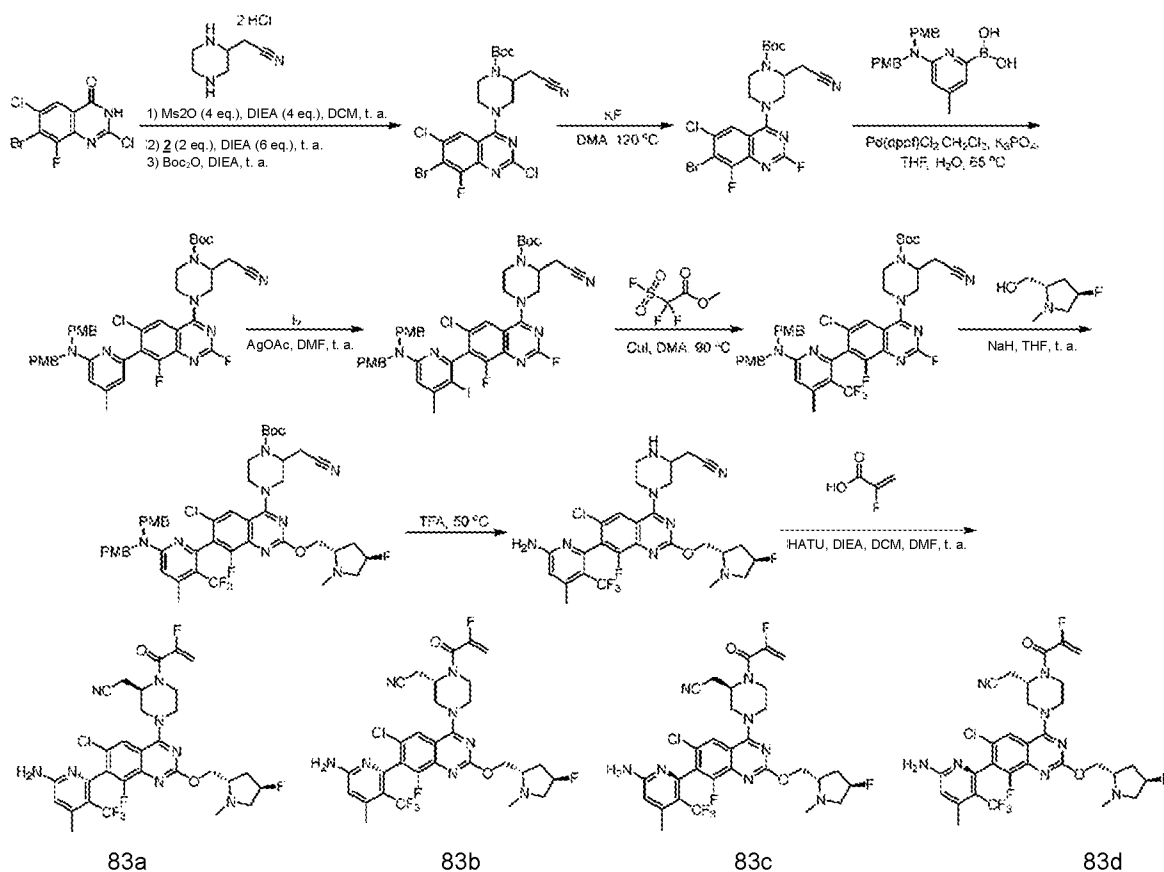
Ejemplos de referencia 83a, 83c y ejemplos 83 b y 83d:

2-((R)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililo)piperacin-2-il)acetonitrilo (**ejemplo de referencia 83a**);

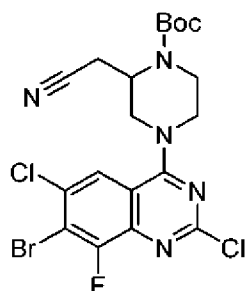
2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililo)piperacin-2-il)acetonitrilo (**ejemplo 83b**);

2-((R)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililo)piperacin-2-il)acetonitrilo (**ejemplo de referencia 83c**); y

2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililo)piperacin-2-il)acetonitrilo (**ejemplo 83d**)

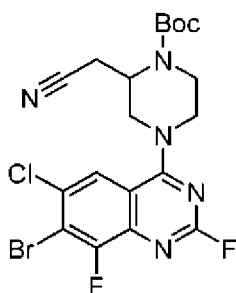
**Vía de síntesis**

Etapas: 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



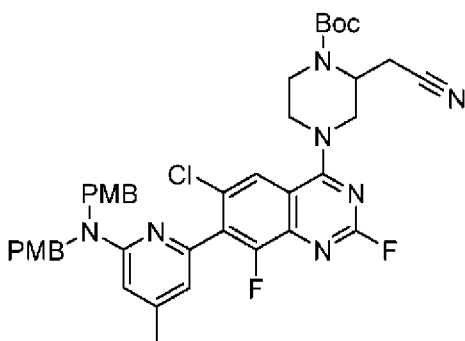
Se agitó una solución de 7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (3,9 g, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (6,5 g, 50,3 mmol) en diclorometano (80 ml) a 20 °C durante 5 minutos. Se añadió anhídrido metanosulfónico (8,8 g, 50,3 mmol) y se agitó la mezcla resultante a 20 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadieron 2-piperacina-2-ilacetónitrilo (5,0 g, 40,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,7 g, 75,5 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 1 hora adicional. Tras la conversión completa al producto deseado, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (32,7 g, 150 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas. Se vertió la reacción en un embudo de decantación y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/4) para dar 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,9 g, 9,4 mmol, rendimiento de un 75,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 518,0, 520,0 [*M*+*H*]⁺.

Etapa 2: 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,7 g, 18,7 mmol) y fluoruro de potasio (43,7 g, 752,6 mmol) en DMA (200 ml) a 120 °C durante 3 horas. Se filtró la reacción, se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se lavó con salmuera (200 ml*5). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/5) para dar 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,6 g, 13,1 mmol, rendimiento de un 70,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 502,0, 504,0 [*M*+*H*]⁺.

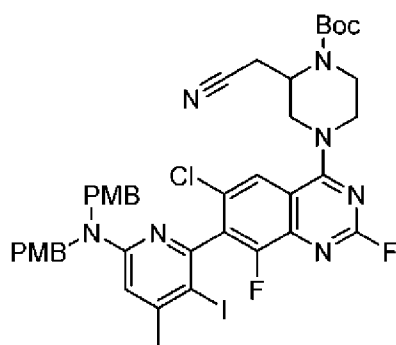
Etapa 3: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se agitó una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il)-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,5 g, 10,9 mmol), ácido [6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]borónico (12,0 g, 30,6 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano (1,32 g, 1,8 mmol) y fosfato de potasio (5,12 g, 24,1 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) y agua (80 ml) a 65 °C durante 2 horas bajo

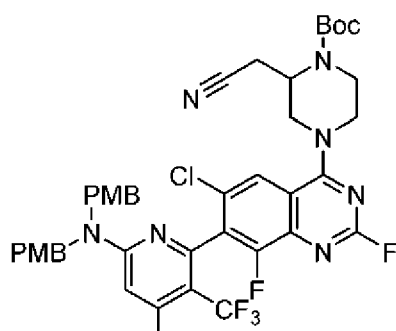
nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con diclorometano (500 ml) y se lavó con salmuera (50 ml x 5). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/3) para dar 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 6,5 mmol, rendimiento de un 59,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 770,3 $[M+H]^+$.

Etapas 4: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



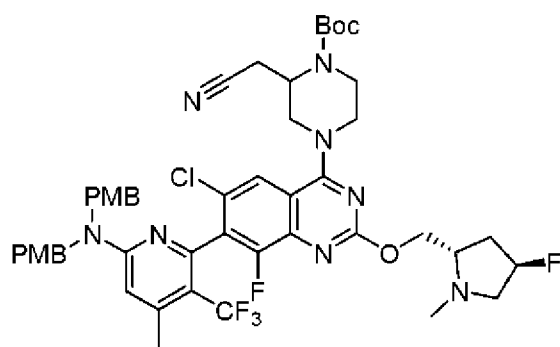
Se agitó una solución de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 6,5 mmol) y acetato de plata (2,7 g, 16,3 mmol) y yodo (4,97 g, 19,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 20 °C durante 4 horas. Se filtró la reacción. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio (100 ml x 5). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/3) para dar 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,8 g, 5,4 mmol, rendimiento de un 82,5 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 896,2 $[M+H]^+$.

Etapas 5: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



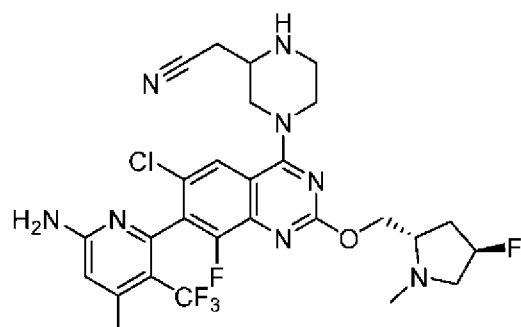
Se agitó una solución de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 2,8 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (13,4 g, 69,8 mmol) y yoduro cuproso (5,3 g, 27,9 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (80 ml) a 90 °C durante 6 horas. Se filtró la reacción. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con salmuera (100 ml x 5). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (1/3) para dar 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,2 g, 2,6 mmol, rendimiento de un 94,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 838,4 $[M+H]^+$.

Etapas 6: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-prop-2-inil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



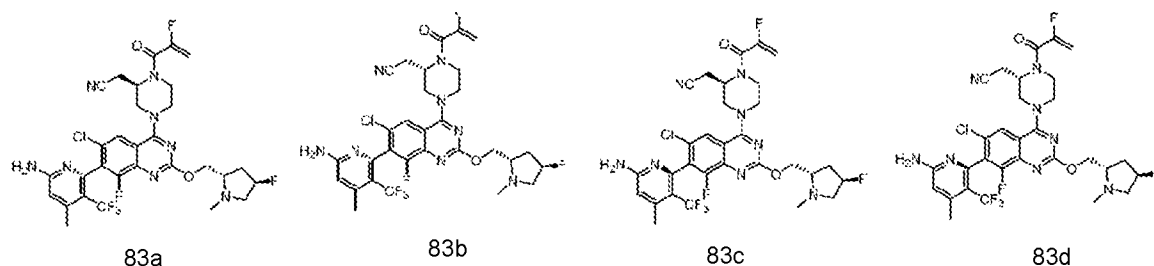
A una solución de [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (420,37 mg, 3,16 mmol) en tetrahidrofurano (43 ml) se le añadió hidruro de sodio (180,39 mg, 4,51 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-2-(cianometil)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (944,0 mg, 1,13 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (4 %) para dar 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-prop-2-inil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (929 mg, 0,98 mmol, rendimiento de un 86,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 951,3 [M+H]⁺.

Etapas 7: 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-2-il]acetonitrilo



Se agitó una solución de 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-2-prop-2-inil-piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (909,0 mg, 0,96 mmol) en ácido trifluoroacético (91 ml, 0,96 mmol) a 50 °C durante 3 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se disolvió el residuo con diclorometano y se ajustó el pH a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-2-il]acetonitrilo (373 mg, 0,61 mmol, 63,9 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 611,2 [M+H]⁺.

Etapas 8: 2-((*R*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperacina-2-il]acetonitrilo (**ejemplo de referencia 83a**); 2-((*S*)-4-((*S*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperacina-2-il]acetonitrilo (**ejemplo 83b**); 2-((*R*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperacina-2-il]acetonitrilo (**ejemplo de referencia 83c**); y 2-((*S*)-4-((*R*)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrilil)piperacina-2-il]acetonitrilo (**ejemplo 83d**)



Se agitó una solución de 2-[4-[7-[6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-2-il]acetonitrilo (373,0 mg, 0,61 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (393,75 mg, 3,05 mmol), HATU (232,12 mg, 0,61 mmol) y ácido 2-fluoroacrílico (71,46 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción resultante. Se purificó directamente el producto bruto por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 µm, C-0013; fase móvil, A: 1 mmol de FA en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 480 mg de 2-(4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperacin-2-il)acetonitrilo como un sólido blanco. Se purificó adicionalmente el producto por HPLC prep. quiral con la siguiente condición (columna, CHIRALPAK IE-3 de 4,6*50 mm, 3 µm; fase móvil, hex (DEA al 0,1 %):EtOH=50:50; detector, 254 nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C) y (columna, CHIRAL Cellulose-SB4, 6*100 mm, 3 µm; fase móvil, MtBE (DEA al 0,1 %):EtOH=70:30; detector, 254 nm; flujo, 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C) para dar los compuestos del título. Se asignó la estereoquímica de los compuestos del título en base a datos de potencia.

Ejemplo de referencia 83a: 2-((R)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperacin-2-il)acetonitrilo; (62,4 mg, 0,09 mmol, rendimiento de un 15 %, sólido blanco). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 - 5,12 (m, 3H), 5,11 - 4,90 (m, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 4H), 4,35 - 4,01 (m, 1H), 3,91 - 3,59 (m, 3H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 683,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3 µm; detectada a 214 nm; MtBE (DEA al 0,1 %): EtOH=70:30; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 2,041 min (primer pico).

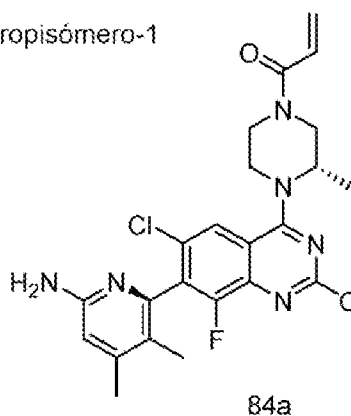
Ejemplo 83b: 2-((S)-4-((S)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperacin-2-il)acetonitrilo (64 mg, 0,09 mmol, rendimiento de un 15,3 %, sólido blanco). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 - 5,12 (m, 3H), 5,11 - 4,92 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 4H), 4,38 - 4,00 (m, 1H), 3,89 - 3,59 (m, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 2,15 - 1,91 (m, 1H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 683,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6*100 mm, 3 µm; detectada a 214 nm; MtBE (DEA al 0,1 %): EtOH=70:30; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 2,704 min (segundo pico).

Ejemplo de referencia 83c: 2-((R)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperacin-2-il)acetonitrilo (40,2 mg, 0,0589 mmol, rendimiento de un 9,6 %, sólido blanco). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 - 5,11 (m, 3H), 5,08 - 4,93 (m, 1H), 4,66 - 4,39 (m, 4H), 4,38 - 4,10 (m, 1H), 3,89 - 3,49 (m, 4H), 3,19 - 3,04 (m, 3H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 1H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 683,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 µm; detectada a 254 nm; hex (DEA al 0,1 %): EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 2,395 min (tercer pico).

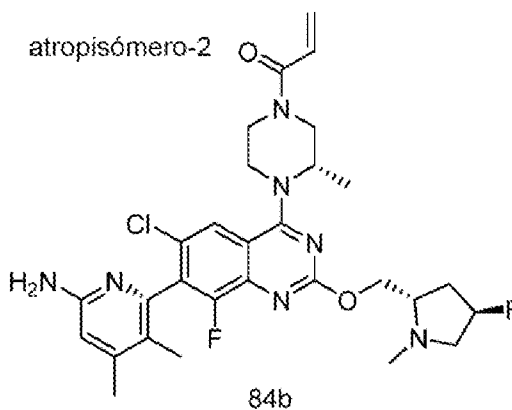
Ejemplo 83d: 2-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-1-(2-fluoroacrililoil)piperacin-2-il)acetonitrilo. (92,1 mg, 0,13 mmol, rendimiento de un 22,1 %, sólido blanco). RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 - 5,14 (m, 3H), 5,11 - 4,91 (m, 1H), 4,62 - 4,40 (m, 4H), 4,37 - 3,98 (m, 1H), 3,90 - 3,47 (m, 4H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,89 - 2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 683,3 [M+H]⁺. HPLC quiral: CHIRALPAK IE-3, 4,6*50 mm, 3 µm; detectada a 254 nm; hex (DEA al 0,1 %): EtOH=50:50; flujo = 1 ml/min; tiempo de retención: 3,052 min (cuarto pico).

Ejemplos de referencia 84a y 84b: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 84a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 84b**) (2 atropisómeros)

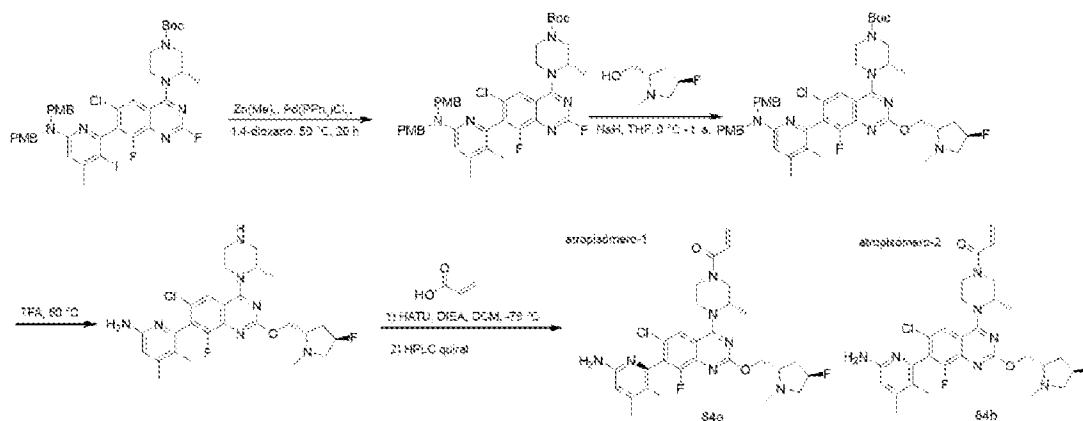
atropisómero-1



atropisómero-2

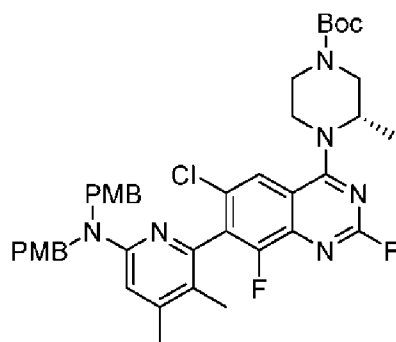


Vía de síntesis



5

Etapla 1: (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



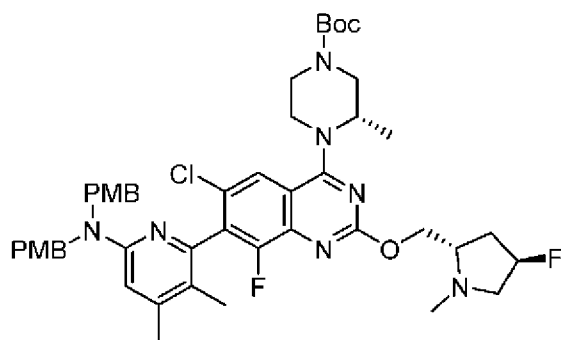
10

Se agitó una solución de (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-yodo-4-metil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 4,5 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (321,8 mg, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a 25 °C durante 5 minutos bajo nitrógeno. A continuación, se añadió dimetilcinc en tolueno (1,2 M) (7,6 ml, 9,1 mmol) y se agitó a 50 °C durante 20 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 3,9 mmol, rendimiento de un 86,1 %) como un aceite amarillo. CLEM (ESI, m/z): 759,3 [M+H]⁺.

15

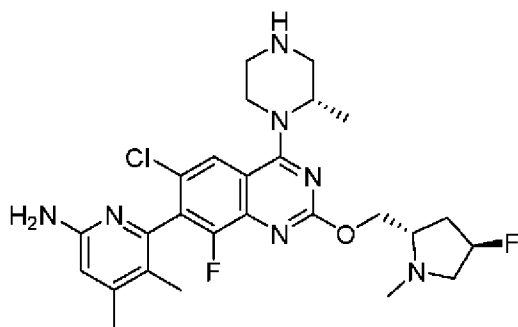
20

Etapla 2: (3S)-4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó una solución de [(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (1052,2 mg, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C durante 2 minutos. A continuación, se añadió hidruro de sodio (pureza de un 60 %) (632,1 mg, 15,8 mmol) y se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-2,8-difluoro-quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 3,9 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con cloruro de amonio saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 2,7 mmol, rendimiento de un 69,6 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 872,4 [M+H]⁺.

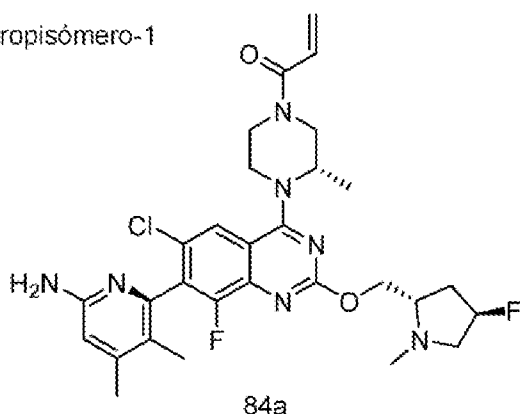
Etapa 3: 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-4,5-dimetil-piridin-2-amina



Se agitó una solución de (3S)-4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3,4-dimetil-2-piridil]-6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]-3-metil-piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 2,7 mmol) en ácido trifluoroacético (9 g, 82,5 mmol) a 50 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetonitrilo/agua (40:60) para dar 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacin-1-il]quinazolin-7-il]-4,5-dimetil-piridin-2-amina (1,2 g, 2,2 mmol, rendimiento de un 82 %) como un sólido amarillo. CLEM (ESI, m/z): 532,2 [M+H]⁺.

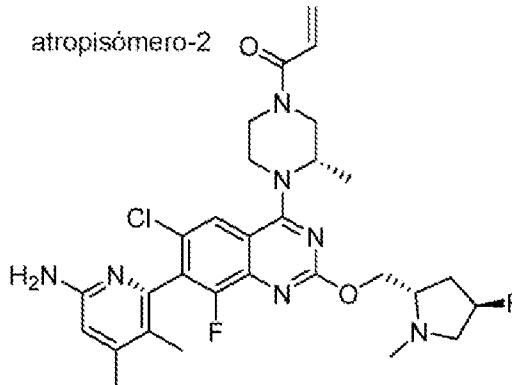
Etapa 4: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 84a**) y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona (**ejemplo de referencia 84b**) (2 atropisómeros)

atropisómero-1



84a

atropisómero-2



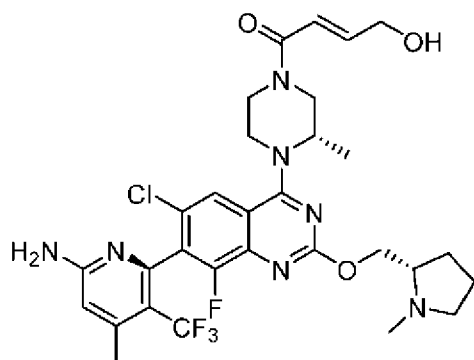
84b

Se agitó una solución de 6-[6-cloro-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-[(2S)-2-metilpiperacina-1-il]quinazolin-7-il]-4,5-dimetil-piridin-2-amina (900,0 mg, 1,6 mmol), ácido acrílico (97,5 mg, 1,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (654,6 mg, 5,0 mmol) en diclorometano (9 ml) a -78 °C durante 2 minutos. A continuación, se añadió HATU (643,2 mg, 1,6 mmol) a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 197 mg de sólido bruto. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna XBridge Prep OBD C18, 30x150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; para dar 117 mg del producto deseado. Se purificó el sólido resultante por columna de HPLC prep. quiral, CHIRALPAK IC-3, 0,46*5 cm; 3 µm; fase móvil: MtBE (IPAmina al 0,3 %):MeOH=50:50; detector, UV a 254 nm. Se obtuvo el pico más rápido a 1,142 min. Se obtuvo el pico más lento a 1,629 min para dar 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (38 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 3,8 %) como un sólido blanco y 1-((S)-4-((S)-7-(6-amino-3,4-dimetilpiridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (35,1 mg, 0,06 mmol, rendimiento de un 3,5 %) como un sólido blanco.

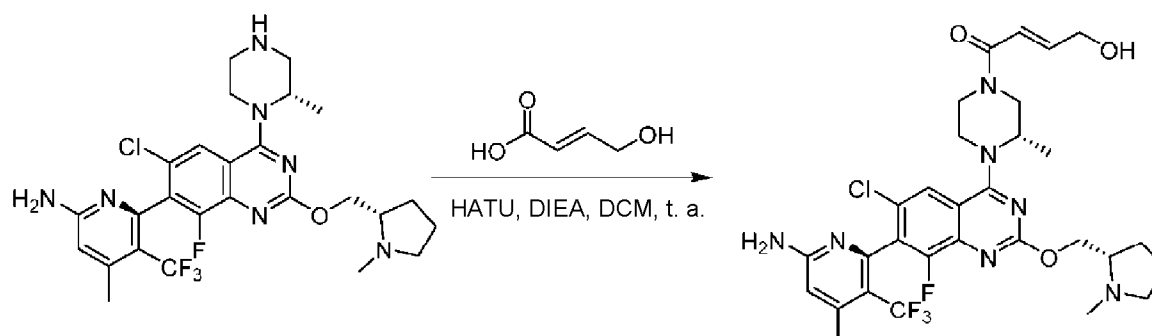
Ejemplo de referencia 84a: RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,92 - 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26 - 6,11 (m, 1H), 5,81 - 5,66 (m, 3H), 5,18 (d, $J = 56,2$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,50 - 4,23 (m, 3H), 4,19 - 3,91 (m, 2H), 3,74 - 3,38 (m, 3H), 3,26 - 2,85 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 586,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC quiral: columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 mm, 3 µm; detectada a 254 nm; MtBE (IPAmina al 0,3 %):MeOH=50:50; caudal: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,136 min; (pico más rápido).

Ejemplo de referencia 84b: RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,95 - 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 - 6,11 (m, 1H), 5,84 - 5,65 (m, 3H), 5,19 (d, $J = 56,1$ Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 - 4,22 (m, 3H), 4,21 - 3,88 (m, 2H), 3,74 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,25 - 3,01 (m, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 - 1,87 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CLEM (ESI, m/z): 586,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, HPLC quiral: columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 mm, 3 µm; detectada a 254 nm; MtBE (IPAmina al 0,3 %):MeOH=50:50; caudal: 1 ml/min; tiempo de retención: 1,629 min; (pico más lento).

Ejemplo de referencia 85: (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona



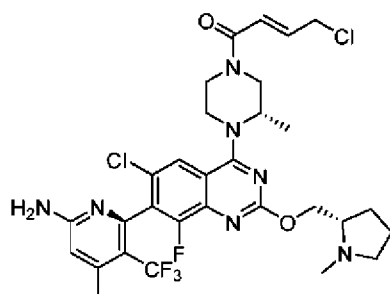
Vía de síntesis



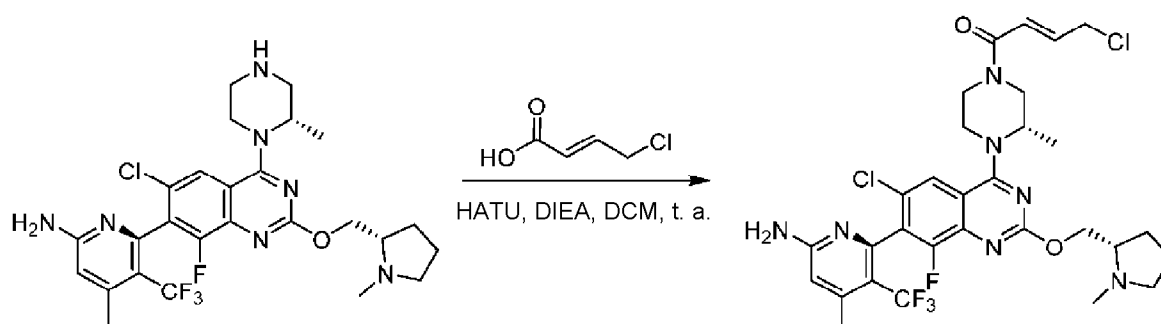
Se agitó una solución de 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidina-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (véase la etapa 11 del ejemplo 17a/17b) (156,0 mg, 0,27 mmol), ácido 4-hidroxibut-2-enoico (42,06 mg, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (141,72 mg, 1,1 mmol) y HATU (156,64 mg, 0,4100 mmol) en diclorometano (6,5 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se diluyó la reacción con diclorometano y se lavó con salmuera. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 117 mg (65,3 %) del atropisómero deseado de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidina-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-hidroxibut-2-en-1-ona como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 85: CL-EM: (ESI, *m/z*): 652,3 [M+H]⁺, RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 7,83 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 3H), 6,64-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47-4,23 (m, 3H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,65-3,30 (m, 3H), 3,24-2,98 (m, 2H), 2,90-2,68 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 3H), 2,37-2,32 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 86: (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidina-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)-4-clorobut-2-en-1-ona



Vía de síntesis

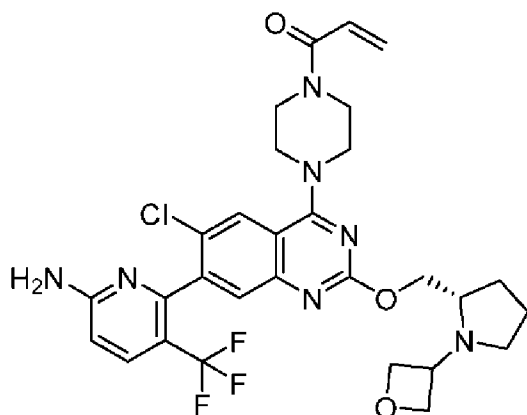


Se agitó una solución del atropisómero deseado de 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidina-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (véase la etapa 11 del ejemplo 17a/17b) (108,0 mg, 0,190 mmol), ácido (E)-4-clorobut-2-enoico (20,63 mg, 0,1700 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (98,11 mg, 0,7600 mmol) y HATU (108,44 mg, 0,2900 mmol) en diclorometano (2 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se lavó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por una columna de

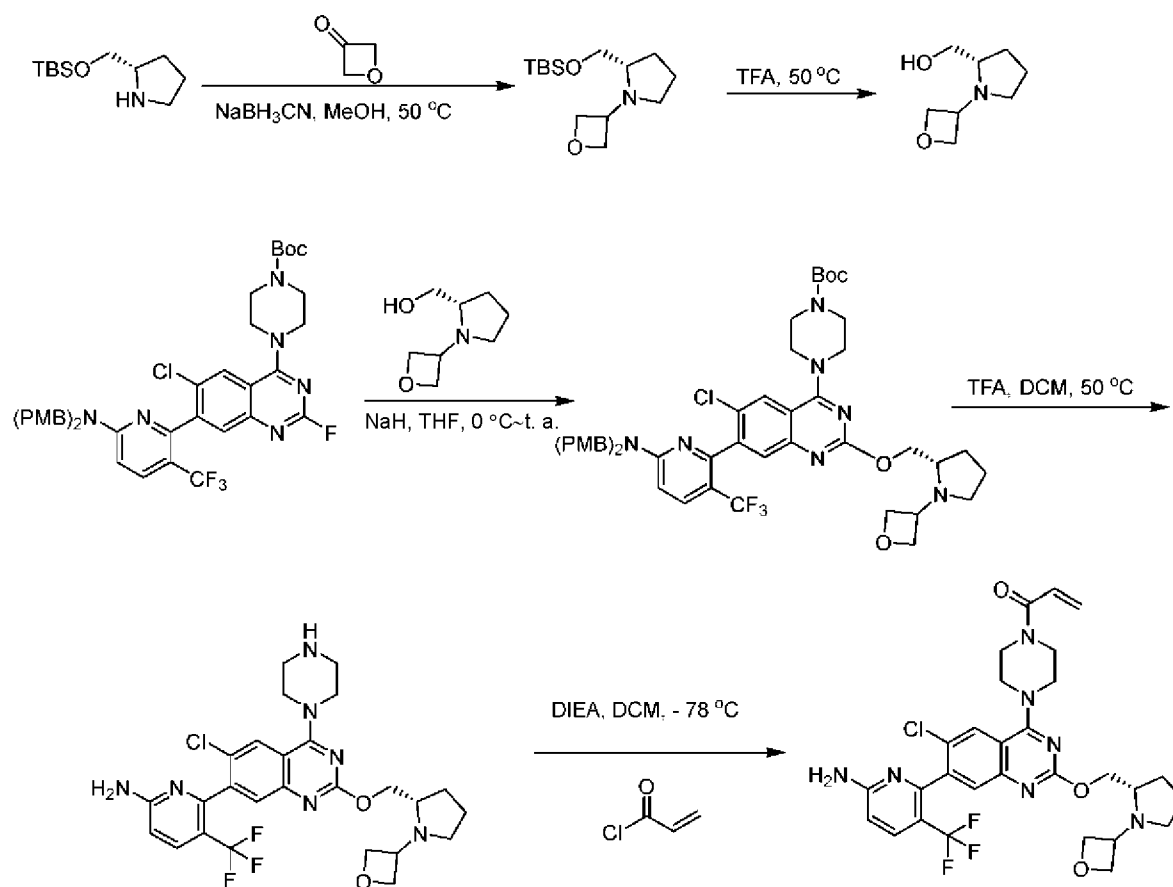
cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar un sólido blanco. Se purificó directamente el producto bruto por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 μ m, C-0013; fase móvil, A: FA al 0,1 % en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 44 mg (34,5 %) de (E)-1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)-4-clorobut-2-en-1-ona como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 86: CL-EM: (ESI, m/z): 670,3 $[M+H]^+$, RMN de ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,83-6,71 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 4,30-4,06 (m, 3H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 6H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H).

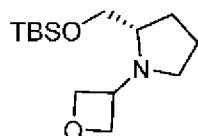
Ejemplo de referencia 87: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

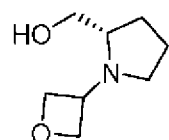


Etapa 1: *tert*-butil-dimetil-[[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]silano



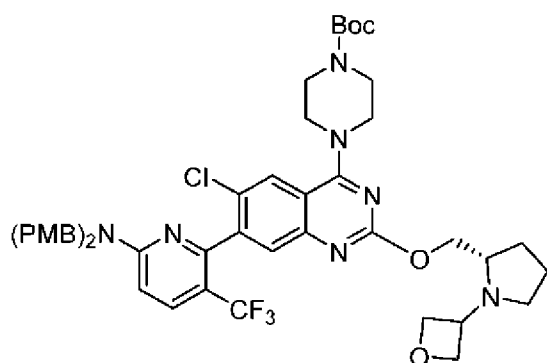
Se agitó una mezcla de *tert*-butil-dimetil-[[[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi]silano (1600,0 mg, 7,43 mmol), 3-oxetanona (2700,0 mg, 37,47 mmol) y cianoborohidruro de sodio (500,0 mg, 7,94 mmol) en alcohol metílico (10 ml) a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Se diluyó la solución resultante con agua, se extrajo con diclorometano y se combinaron las capas orgánicas. Se purificó la mezcla resultante por HPLC prep. para dar *tert*-butil-dimetil-[[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]silano (1200 mg, 4,41 mmol, rendimiento de un 59,5 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 272,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: [(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol



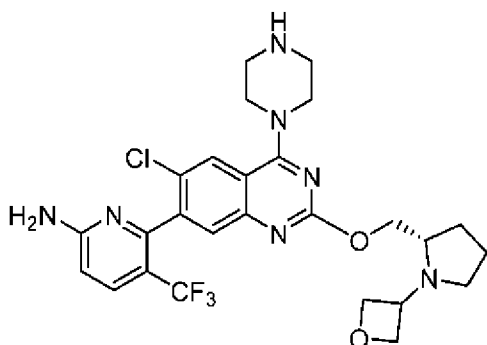
Se agitó una mezcla de *tert*-butil-dimetil-[[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]silano (1800,0 mg, 6,63 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml, 40,39 mmol) durante 3 horas a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Tras haberse completado, se ajustó el pH a $\sim 8,0$ con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar [(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (880 mg, 5,57 mmol, rendimiento de un 84,4 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 158,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



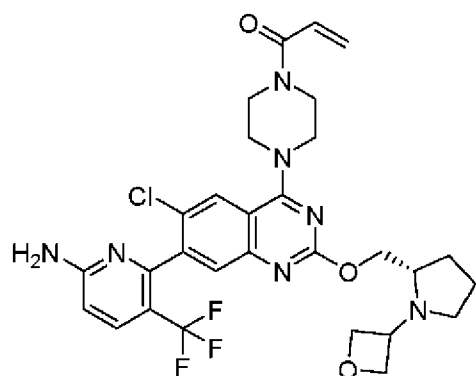
A una mezcla de hidruro de sodio (36,0 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió [(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (90,0 mg, 0,57 mmol), se agitó la mezcla durante 15 minutos a 0 °C. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (300,0 mg, 0,39 mmol) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar el producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, *m/z*): 904,4 [M+H]⁺.

Etapa 4: 6-[6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)piperacina-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una mezcla de 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (250,0 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml, 40,39 mmol) durante 3 horas a 50 °C. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se diluyó la solución resultante con agua, se extrajo con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 6-[6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (150 mg, 0,27 mmol, rendimiento de un 96,2 %) como un producto bruto. Se usaría directamente el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, *m/z*): 564,2 [M+H]⁺.

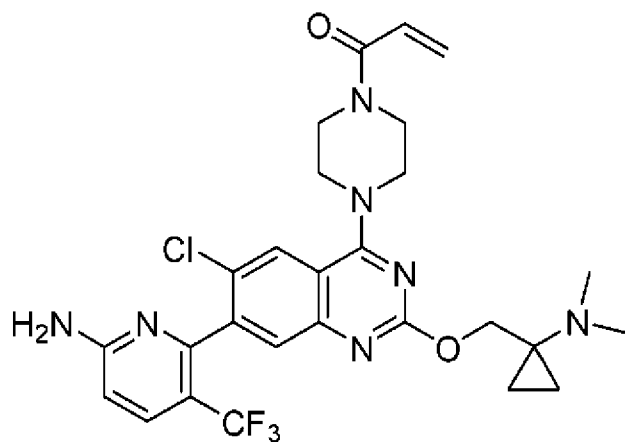
Etapa 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



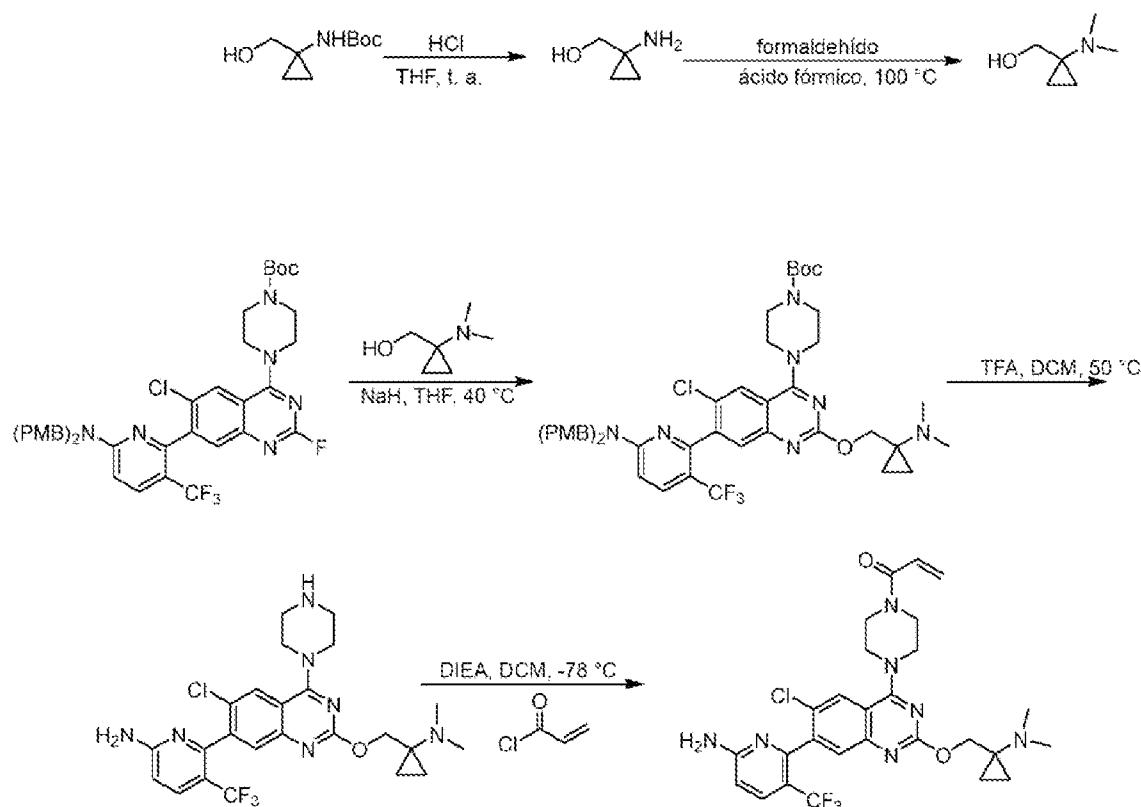
A una mezcla de [(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metanol (60,0 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (25,0 mg, 0,19 mmol), 6-[6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (60,0 mg, 0,11 mmol), y se agitó la mezcla durante 0,5 horas a -78 °C. Tras haberse completado, se concentró la capa orgánica y se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: EtOH; caudal: 25 ml/min; para dar 1-[4-[7-(6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil)-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona (14,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento de un 21,6 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 87: CL-EM: (ESI, *m/z*): 618,3 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,75 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,65 - 4,15 (m, 2H), 3,95 - 3,60 (m, 10H), 3,29 - 3,07 (m, 3H), 2,97 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,77 - 1,46 (m, 3H), 1,38 - 1,13 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 88: 1-[4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

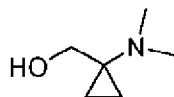


Etapa 1: (1-aminociclopropil)metanol



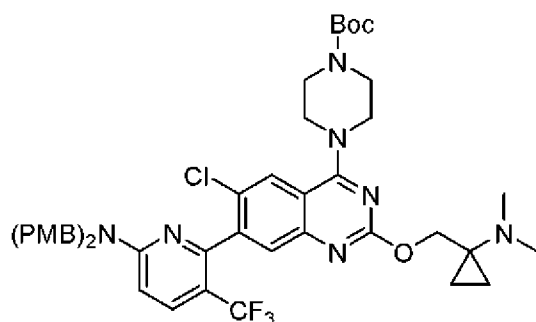
A una solución de (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo (10,0 g, 53,41 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió ácido clorhídrico (200 ml, 2 M en tetrahidrofurano). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (4:1) para dar (1-aminociclopropil)metanol (4 g, 45,9 mmol, rendimiento de un 86 %) como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 88,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: (1-(dimetilamino)ciclopropil)metanol



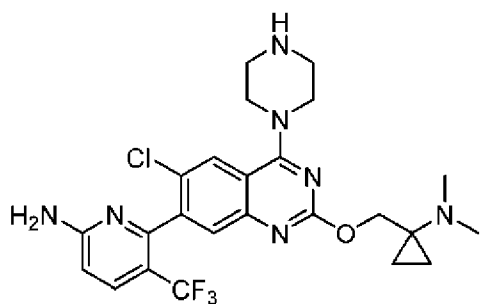
Se agitó una solución de (1-aminociclopropil)metanol (500,0 mg, 5,74 mmol), formaldehído (16,7 ml, 66,6 mmol) y ácido fórmico (500,0 mg, 10,86 mmol) a 100 °C durante 8 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción y se añadió hidróxido de sodio para ajustar el pH a 13. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (3:7) para dar (1-(dimetilamino)ciclopropil)metanol (150 mg, 1,3 mmol, rendimiento de un 22,7 %) como un aceite incoloro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 116,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



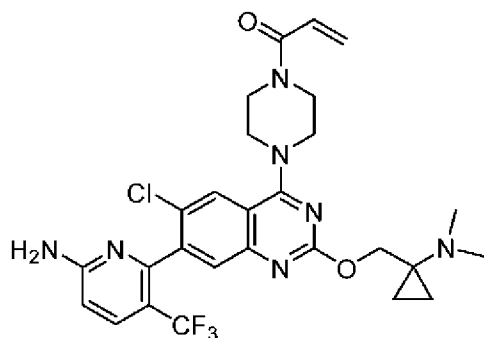
Se agitó una solución de (1-(dimetilamino)ciclopropil)metanol (60 mg, 0,50 mmol) e hidruro de sodio (25,0 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 40 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,3 mmol) y se agitó a 40 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró la reacción para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,17 mmol, rendimiento de un 56,7 %, pureza de un 60 %) como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, *m/z*): 862,4 [M+H]⁺.

Etapas 4: 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,17 mmol, pureza de un 60 %) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml) y diclorometano (15 ml) a 50 °C durante 2 horas. Se concentró la reacción y se purificó la mezcla resultante por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con metanol/agua (3:7) para dar 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80 mg, 0,15 mmol, rendimiento de un 90,3 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 522,3 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperacin-1-il)prop-2-en-1-ona

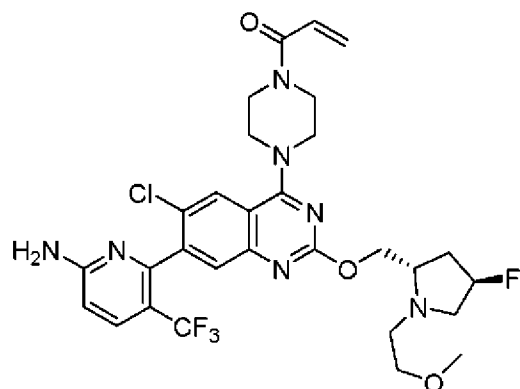


Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)-4-(piperacin-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (30,0 mg, 0,057 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (10,0 mg, 0,077 mmol) y diclorometano (5 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrililo (5,2 mg, 0,06 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se concentró la reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel C18 eluyendo con acetonitrilo/agua (7:3) para dar el producto bruto. Se purificó el producto bruto por columna de

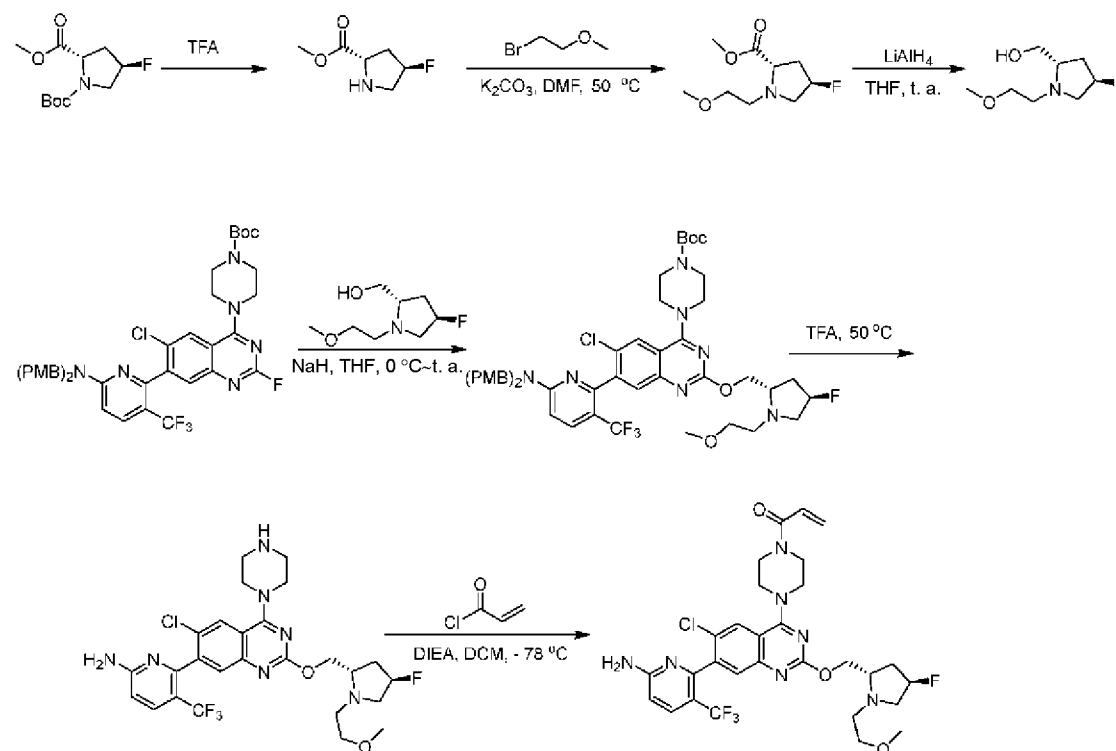
HPLC prep.: columna XBridge Prep OBD C18, 30x150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(dimetilamino)ciclopropil)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (17,3 mg, 0,03 mmol, rendimiento de un 52,3 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 88: CL-EM: (ESI, m/z): 576,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,79 (dd, $J = 12,0, 18,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 3,0, 18,0$ Hz, 1H), 5,72 (dd, $J = 3,0, 9,0$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 12,0, 27,0$ Hz, 2H), 3,93-3,80 (m, 6H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 0,75-0,53 (m, 4H).

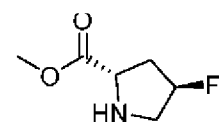
Ejemplo de referencia 89: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[2S, 4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

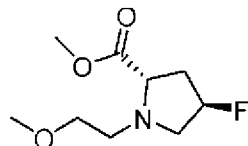


Etapas 1: (2S, 4R)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo



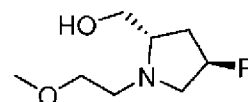
Se agitó una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (5,0 g, 20,22 mmol) en ácido trifluoroacético (192 ml) a 25 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se concentró el disolvente. Se ajustó el pH a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina y se concentró la mezcla y se usó directamente en la reacción posterior. CL-EM: (ESI, *m/z*): 148,0 [M+H]⁺.

Etapas 2: (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



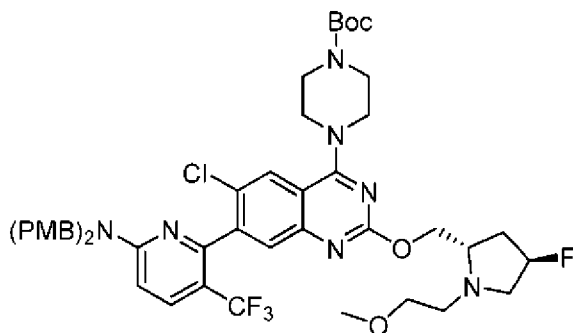
Se agitó una solución de (2*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 19,03 mmol), éter 2-bromoetilmetílico (5,82 g, 41,86 mmol) y carbonato de potasio (5,78 g, 41,86 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40,8 ml) a 50 °C durante 4 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se usó el producto bruto en la siguiente reacción. CL-EM: (ESI, *m/z*): 206,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: [(2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol



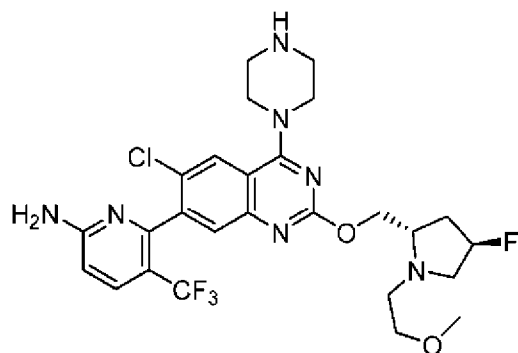
Se agitó una solución de (2*S*, 4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,45 g, 7,07 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) a 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,54 g, 14,13 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua (0,5 ml), solución de hidróxido de sodio (15 %) (0,5 ml), agua (1,5 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con metanol (50 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. A continuación, se filtró y se concentró la mezcla. Se redisolvió el aceite resultante en diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se transfirió adicionalmente a la siguiente etapa. CL-EM: (ESI, *m/z*): 178,3 [M+H]⁺.

Etapas 4: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



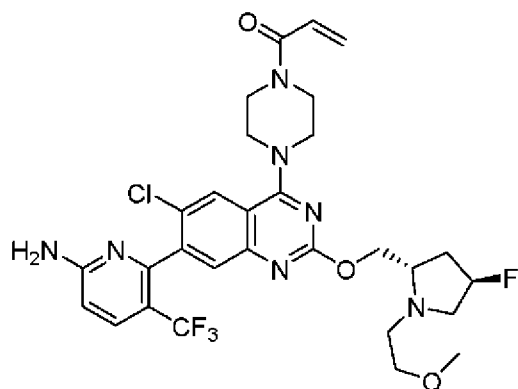
A una solución de [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol (250,86 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (27,84 ml) se le añadió hidruro de sodio (188,74 mg, 4,72 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora, se añadió 4-[7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (362,0 mg, 0,4700 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 180 mg (41,3 %) de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 924,5 [M+H]⁺.

Etapas 5: 6-[6-cloro-2-[[[(2S, 4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (164,0 mg, 0,18 mmol) en ácido trifluoroacético (23 ml) a 50 °C durante 5 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se ajustó el pH a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa -, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 60 mg (57,9 %) de 6-[6-cloro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 584,2 [M+H]⁺.

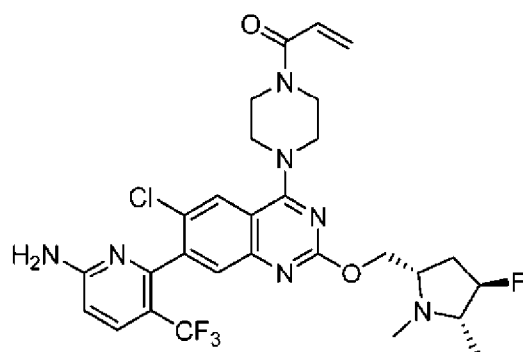
Etapas 6: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona



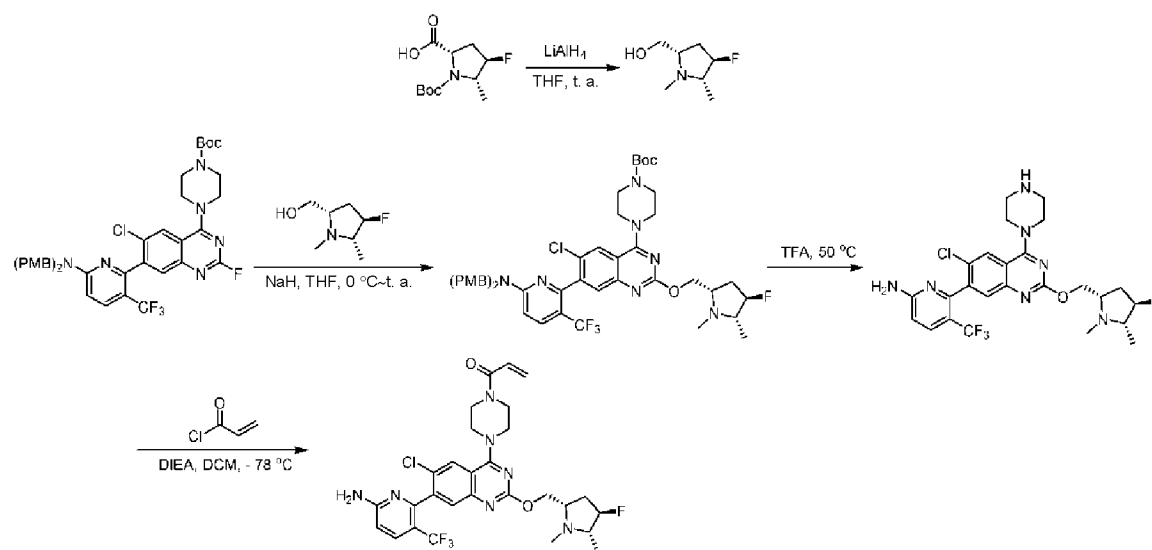
A una solución de 6-[6-cloro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (48,0 mg, 0,0800 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (42,41 mg, 0,3300 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió cloruro de acrililo (4,46 mg, 0,0500 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó directamente el producto bruto por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 μ m, C-0013; fase móvil, A: bicarbonato de amonio y NH₃ H₂O en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 17 mg (32,4 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 638,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 89 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,72 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,98-3,58 (m, 8H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 1H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 638,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 90: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

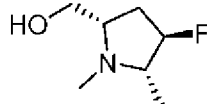


Vía de síntesis



5

Etapla 1: [(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol



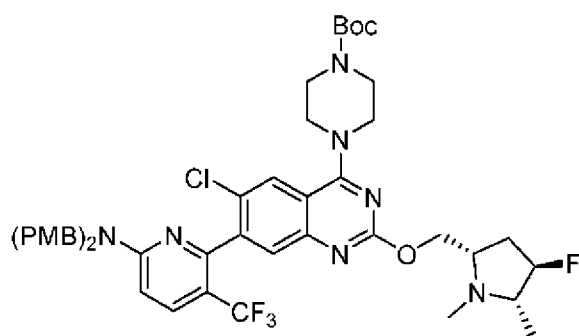
10

Se añadió hidruro de litio y aluminio (310 mg, 8,1 mmol) a una solución de ácido (2S,4R,5S)-1-*tert*-butoxicarbonil-4-fluoro-5-metil-pirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0 °C. A continuación, se calentó la reacción a 60 °C durante 1,5 horas. Tras haberse completado, se desactivó la reacción con agua. Después de haberse filtrado, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 139 mg (15 %) de [(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 148,3 [M+H]⁺.

15

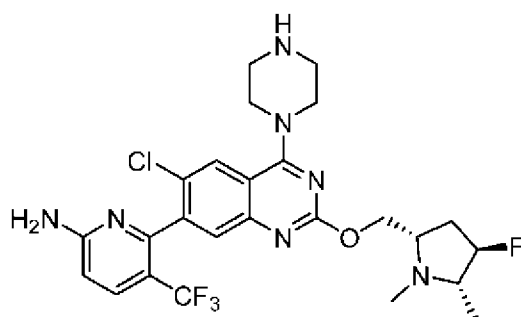
Etapla 2: 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



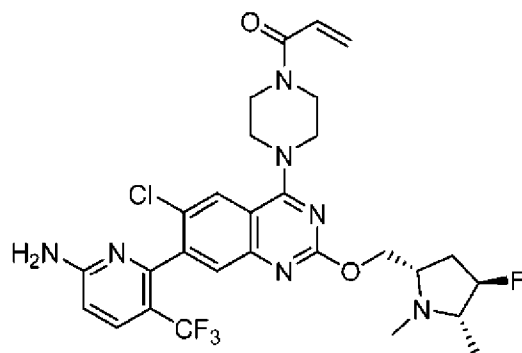
A una solución de [(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol (95,9 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió hidruro de sodio (62,56 mg, 1,56 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 30 minutos, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97/3) para dar 170 mg (72,9 %) de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 894,5 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-[6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170,0 mg, 0,19 mmol) en ácido trifluoroacético (26 ml) a 50 °C durante 3 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se ajustó el pH a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 105 mg de 6-[6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, *m/z*): 554,2 [M+H]⁺.

Etapa 4: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

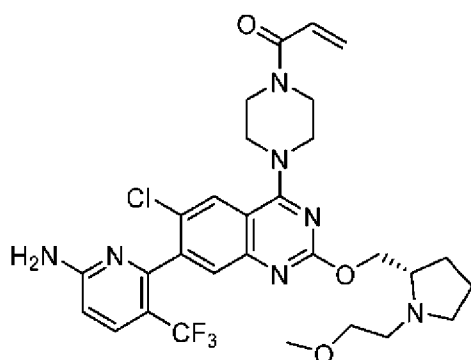


A una solución de 6-[6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (105,0 mg, 0,19 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (122,25 mg, 0,95 mmol) en

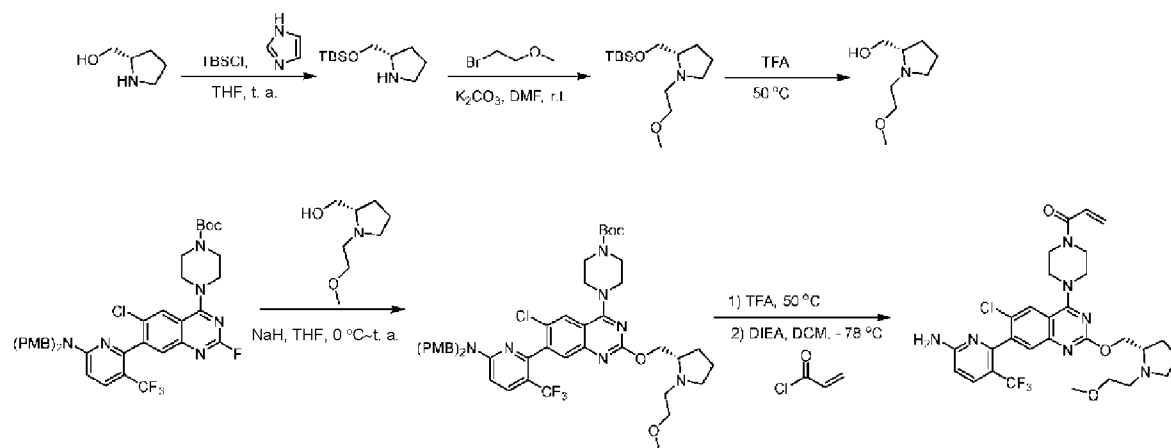
diclorometano (12 ml) se le añadió cloruro de acrilóilo (10,29 mg, 0,11 mmol) a -78 °C y se agitó la mezcla durante 1 hora (-78 °C). Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (40 %); detector, UV a 254 nm para dar el producto bruto que se purificó por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 μ m, C-0013; fase móvil, A: FA en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 25 mg de (21,7 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S,4R,5S)-4-fluoro-1,5-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 608,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 90: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,88-4,62 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 8H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 608,2 [M+H]⁺.

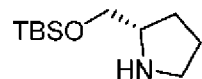
Ejemplo de referencia 91: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

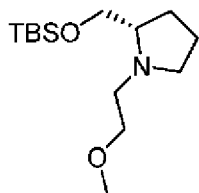


Etapas 1: *terc*-butil-dimetil-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]silano



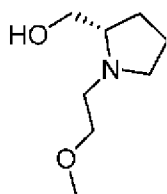
A una mezcla de L-prolinol (20 g, 197,73 mmol), imidazol (4 g, 587,54 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió *terc*-butildimetilclorosilano (45 g, 298,57 mmol), se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras haberse completado, se diluyó la solución resultante con agua, se extrajo con diclorometano y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, m/z): 216,2 [M+H]⁺.

Etapas 2: *terc*-butil-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-dimetil-silano



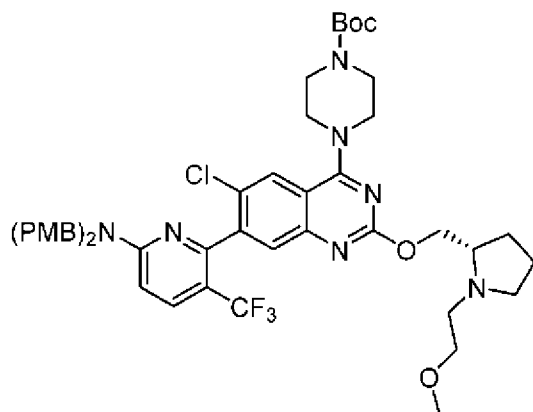
Se agitó una mezcla de *tert*-butil-dimetil-[[[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi]silano (3,8 g, 13,93 mmol), éter 2-bromoetilmetílico (3,85 g, 27,7 mmol) y carbonato de potasio (5,77 g, 41,81 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras haberse completado, se diluyó la reacción con agua, se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto bruto. Se usaría directamente el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación. CL-EM: (ESI, *m/z*): 274,2 [M+H]⁺.

10 Etapla 3: [(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol



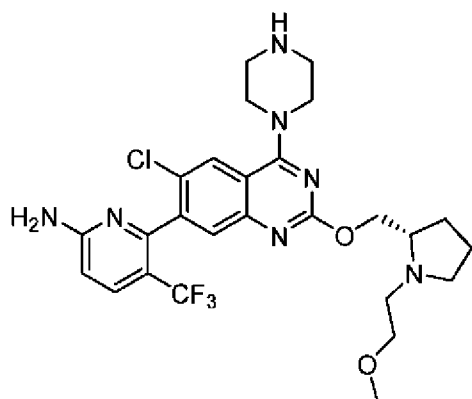
Se agitó una mezcla de *tert*-butil-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-dimetil-silano (2,0 g, 7,31 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml, 26,93 mmol) durante 4 horas a 50 °C. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar [(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol (800 mg, 5,0 mmol, rendimiento de un 68,7 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 160,1 [M+H]⁺.

20 Etapla 4: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



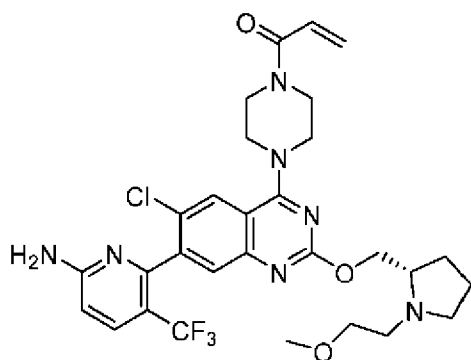
A una solución de [(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metanol (62,0 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió hidruro de sodio (20,0 mg, 0,83 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió 4-(7-[6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (200,0 mg, 0,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se concentró la capa orgánica y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (19:1) para dar 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,125 mmol, rendimiento de un 50,8 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 906,4 [M+H]⁺.

35 Etapla 5a: 6-[6-cloro-2-[[[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



A 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo (150,0 mg, 0,17 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13,23 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a 50 °C. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 8 con *N,N*-diisopropiletilamina. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol/agua (3/1) para dar 6-[6-cloro-2-[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80 mg, 0,14 mmol, rendimiento de un 85,4 %) como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 566,2 [M+H]⁺.

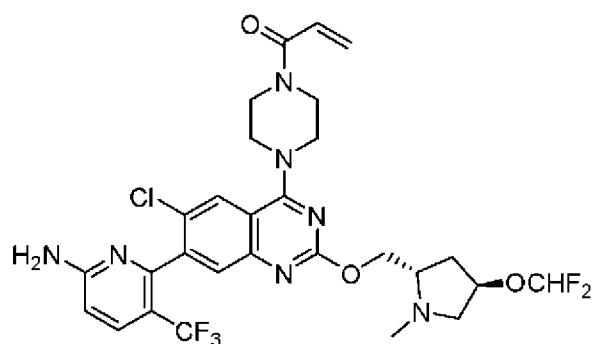
Etapas 5b: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona



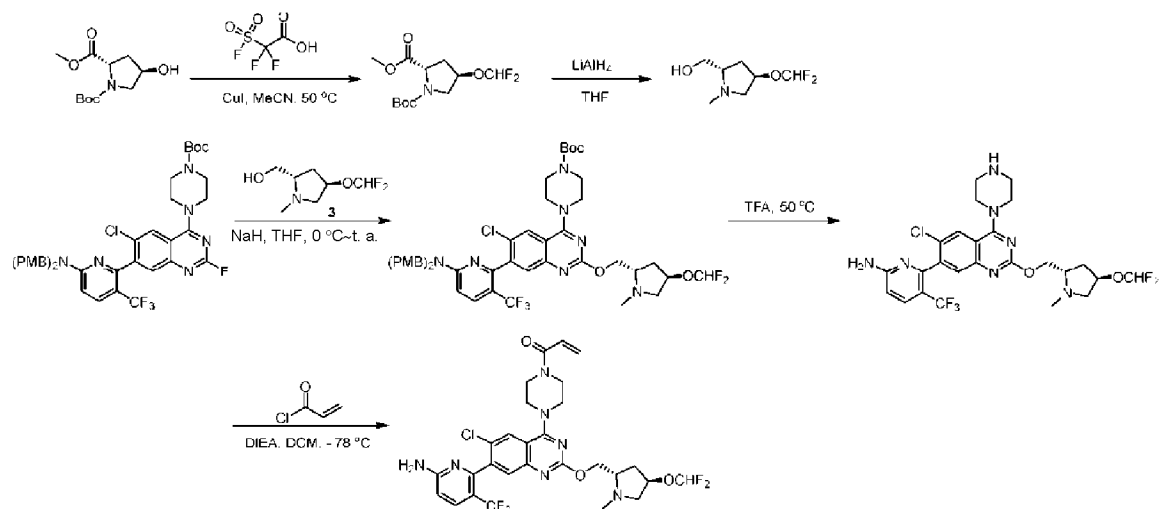
A una mezcla de 6-[6-cloro-2-[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (80,0 mg, 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (54 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de acrilóilo (14,0 mg, 0,15 mmol), y se agitó la mezcla durante 0,5 horas a -78 °C. Se purificó el producto bruto por columna de HPLC prep.: columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃), fase móvil B: MeOH--HPLC; caudal: 25 ml/min; para dar 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona (15,1 mg, 0,024 mmol, rendimiento de un 17,2 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 91: CL-EM: (ESI, *m/z*): 620,3 [M+H]⁺, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 - 6,74 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 8H), 3,42 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,75 - 1,54 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 92: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

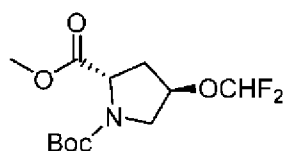


Vía de síntesis



5

Etapas 1: (2S,4R)-4-(difluorometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo

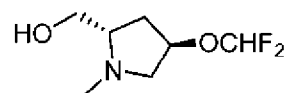


10

Bajo nitrógeno, a una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (4,8 g, 19,57 mmol) en acetonitrilo (66 ml) se le añadió yoduro cuproso (0,74 g, 3,91 mmol) a 25 °C y se agitó a 50 °C. A continuación, se añadió una solución de ácido difluoro(fluorosulfonil)acético (4,18 g, 23,48 mmol) en acetonitrilo (19,8 ml) y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se concentró la reacción y se puso el residuo en suspensión en acetato de etilo. Después de haberse filtrado, se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se usó el producto bruto en la siguiente reacción. CL-EM: (ESI, m/z): 296,3 [M+H]⁺.

15

Etapas 2: ((2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol

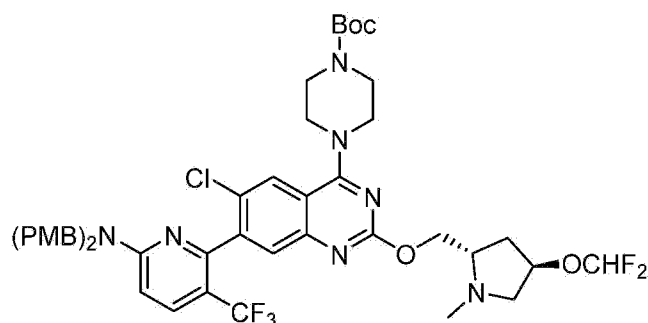


20

A una solución de (2S,4R)-4-(difluorometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (5,0 g, 16,93 mmol) en tetrahidrofurano (66 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,29 g, 33,87 mmol) a 0 °C y a 60 °C durante 30 minutos. Se desactivó la reacción con agua y filtró. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol (96/4) para dar 320 mg (10,4 %) de ((2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metanol como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 182,3 [M+H]⁺.

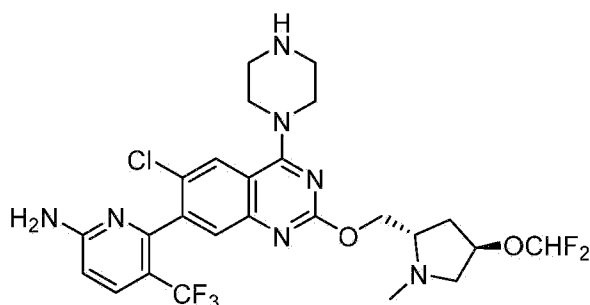
25

Etapas 3: 4-[7-[6-bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-yl]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



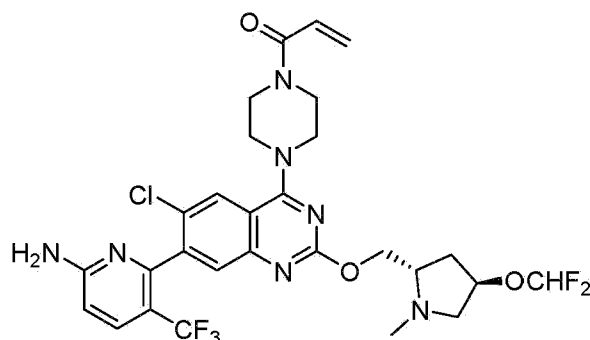
A una solución de [(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metanol (183,02 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (16,5 ml) se le añadió hidruro de sodio (80,81 mg, 2,02 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (310,0 mg, 0,40 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 245 mg (65,3 %) de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 928,5 [M+H]⁺.

Etapas 4: 6-[6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (229,0 mg, 0,25 mmol) en ácido trifluoroacético (29 ml) a 50 °C durante 3 horas. Se concentró la reacción, se ajustó el pH a ~10 con *N,N*-diisopropiletilamina y se concentró la mezcla. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeOH, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm para dar 93 mg de 6-[6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 588,4 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il]prop-2-en-1-ona

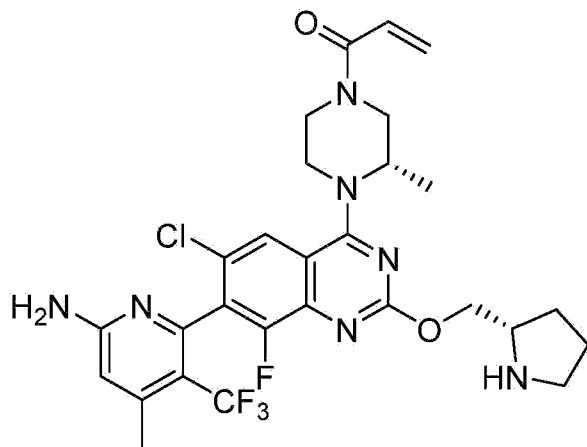


A una solución de 6-[6-cloro-2-[(2S,4R)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacina-1-il-quinazolin-

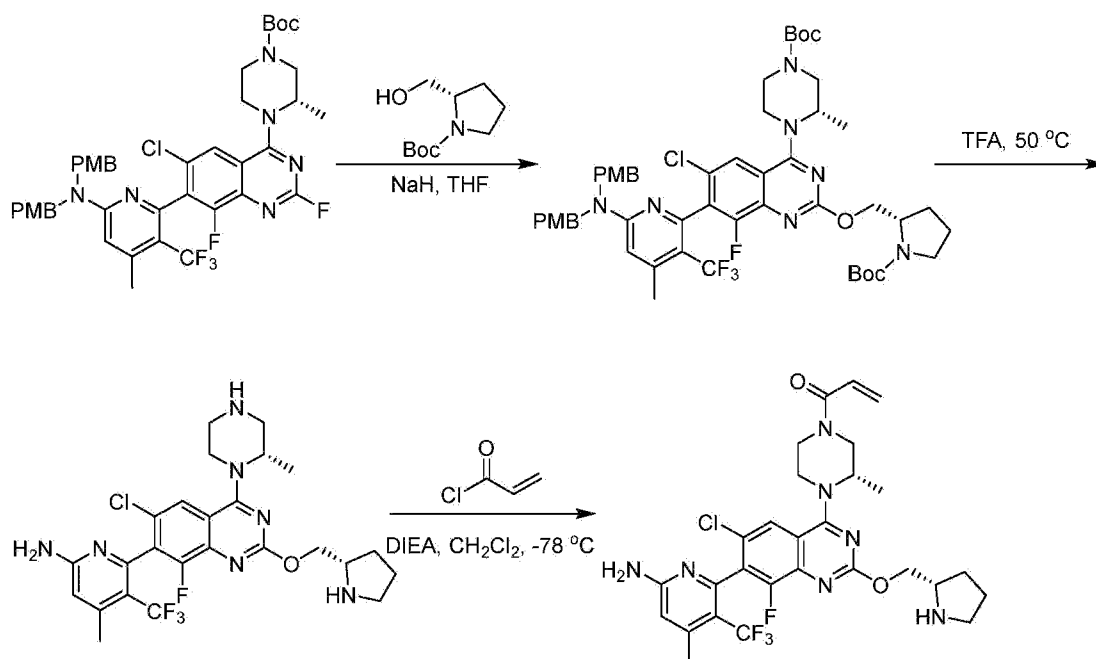
7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (87,0 mg, 0,15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (95,44 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (14,5 ml) se le añadió cloruro de acrilóilo (10,71 mg, 0,12 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Tras haberse completado, se desactivó la solución resultante con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de sílice C18; fase móvil, A: agua, B: MeCN, % de B (40 %); detector, UV a 254 nm. Se repurificó la mezcla por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 µm, C-0013; fase móvil, A: TFA en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 30 mg (31,6 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(2*S*,4*R*)-4-(difluorometoxi)-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, *m/z*): 642,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 92: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄, ppm) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 3,6 Hz, 8H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 2H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 642,1 [M+H]⁺.

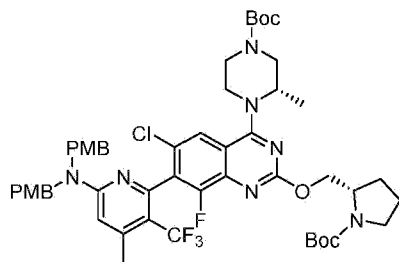
Ejemplo de referencia 93: 1-((3*S*)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

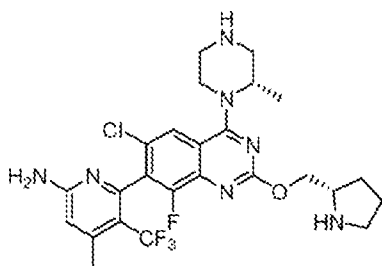


Etapa 1: (3*S*)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonyl)pirrolidin-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo



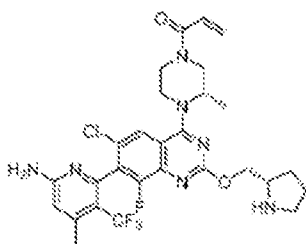
Se agitó una solución de (S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (149,0 mg, 0,74 mmol) e hidruro de sodio (30,0 mg, 0,75 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) en tetrahidrofurano (10 ml) a 25 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (véase la etapa 9 del ejemplo 17a/17b) (300,0 mg, 0,37 mmol) y se agitó a 25 °C durante 3 horas. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10/1) para dar (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (298 mg, 0,30 mmol, rendimiento de un 81,2 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 994,4 [M+H]⁺.

Etapa 2: 6-(6-cloro-8-fluoro-4-(((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de (3S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-(((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (283,0 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 6 horas. Se concentró la reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1) para dar 6-(6-cloro-8-fluoro-4-(((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (140 mg, 0,25 mmol, rendimiento de un 88,8 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 554,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: 1-((3S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

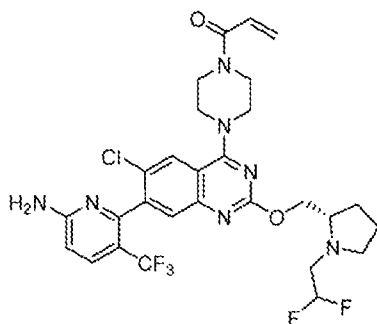


Se agitó una solución de 6-(6-cloro-8-fluoro-4-(((S)-2-metilpiperacina-1-il)-2-(((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (70,0 mg, 0,13 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (49,0 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió cloruro de acrilóilo (12,0 mg, 0,13 mmol) y se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Después de haberse completado, se concentró la solución a vacío. Se purificó el residuo por HPLC prep. para dar 1-((3S)-4-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-

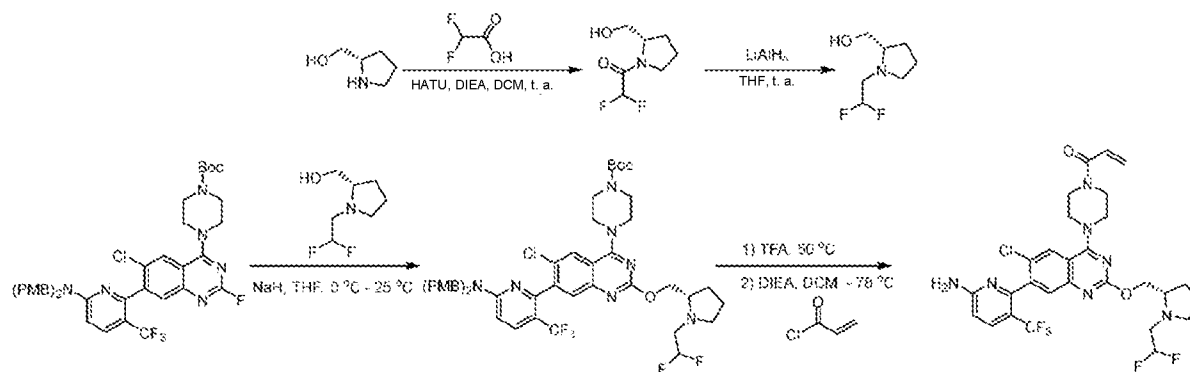
cloro-8-fluoro-2-(((S)-pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (4,3 mg, 0,0071 mmol, rendimiento de un 5,6 %) como un sólido blanco.

Ejemplo de referencia 93: RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 7,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92 - 6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,87 - 5,76 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 1H), 4,22 - 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,52 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,28 - 1,77 (m, 4H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

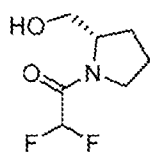
Ejemplo de referencia 94: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

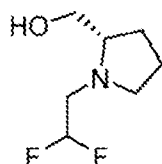


Etapas 1: (S)-2,2-difluoro-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona



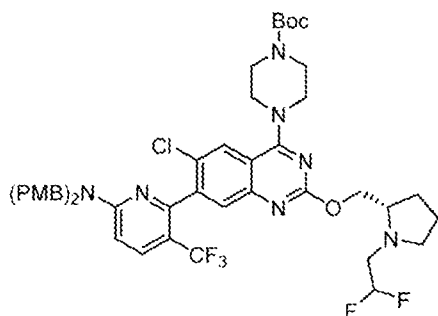
Se agitó una solución de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (5,0 g, 49,4 mmol), ácido 2,2-difluoroacético (7,1 g, 74,1 mmol), HATU (28,2 g, 74,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (19,1 g, 148,3 mmol) en diclorometano (50 ml) a 20 °C durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con cloruro de sodio saturado (200 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar (S)-2,2-difluoro-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona (8,0 g, 44,7 mmol, rendimiento de un 90,3 %) como un aceite marrón. CL-EM: (ESI, m/z): 178,1 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Etapas 2: (S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metanol



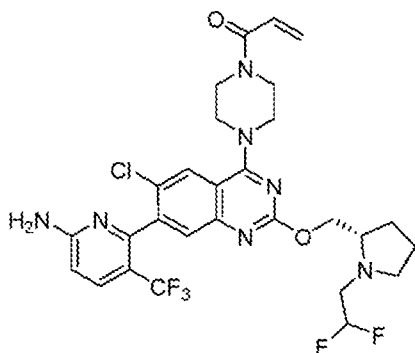
Se agitó una solución de (S)-2,2-difluoro-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etan-1-ona (5,0 g, 27,9 mmol) e hidruro de litio y aluminio (4,2 g, 111,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 20 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso (40 ml). Se filtró la mezcla, y se extrajo el filtrado con diclorometano (5 x 40 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para dar (S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metanol (380 mg, 2,3005 mmol, rendimiento de un 8,2 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 166,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadió hidruro de sodio (124,0 mg, 3,1 mmol) a una solución de (S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metanol (320,0 mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**intermedio 3**) (297 mg, 0,4 mmol) y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso (20 ml) y, a continuación, se extrajo con diclorometano. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol (10/1) para dar (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 0,35 mmol, rendimiento de un 18,1 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 912,3 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona

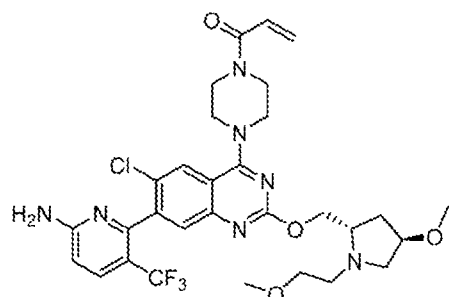


Se agitó una solución de (S)-4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (150,0 mg, 0,16 mmol) en ácido trifluoroacético (16 ml) a 50 °C durante 12 horas y se concentró. A continuación, se disolvió el aceite resultante en diclorometano (9 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (424,0 mg, 3,3 mmol). Se añadió cloruro de acilo (13,0 mg, 0,14 mmol) a la mezcla resultante a -78 °C y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio saturado (30 ml). Se extrajo la reacción con diclorometano (5 x 25 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar (S)-1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (33,9 mg, 0,05 mmol, rendimiento de un 32,9 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 626,3 $[M+H]^+$.

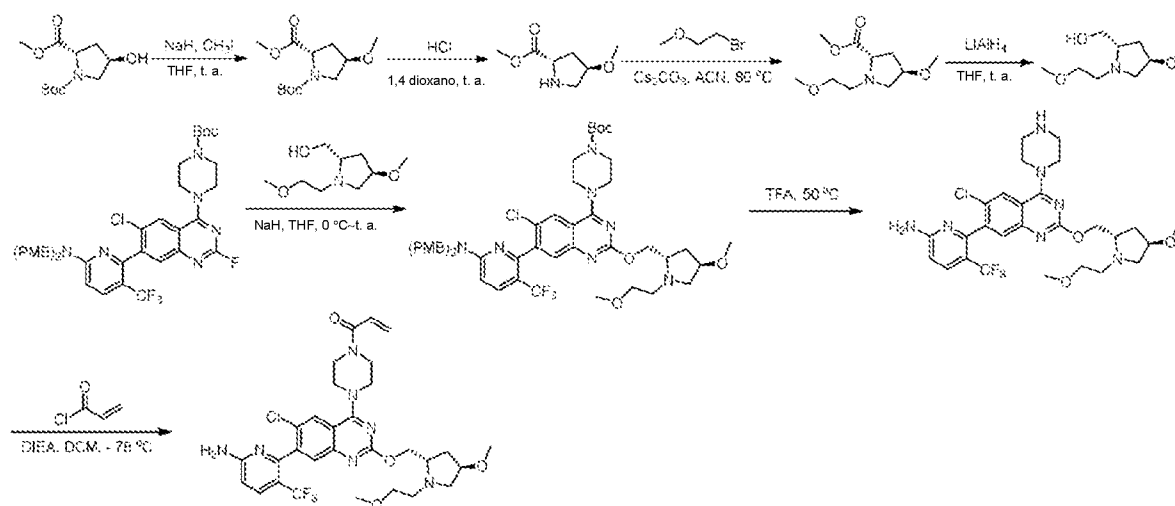
Ejemplo de referencia 94: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 10,4, 10,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24 - 5,88 (m, 2H), 5,79 - 5,68 (m, 1H),

4,38 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 3,92 - 3,68 (m, 8H), 3,39 - 3,21 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H).

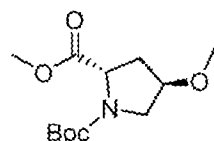
Ejemplo de referencia 95: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2S,4R)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

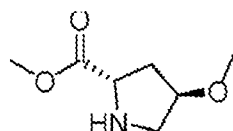


Etapas 1: (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 2-metilo



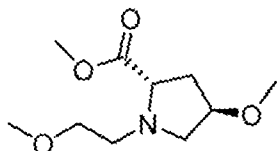
Se agitó una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 2-metilo (30,0 g, 122,3 mmol) e hidruro de sodio (5,88 g, 245 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 l) a 20 °C durante 0,5 horas. Se añadió yodometano (34,74 g, 244,7 mmol) y se agitó la reacción a 20 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso (300 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 2-metilo (22 g, 84,8 mmol, rendimiento de un 69,4 %) como un aceite marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 260,3 [M+H]⁺.

Etapas 2: (2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de metilo



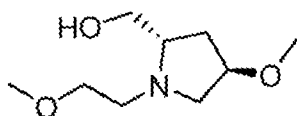
Se agitó una solución de (2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (30,0 g, 115,7 mmol) y cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (200 ml) a 20 °C durante 1,5 horas. Se concentró la mezcla a vacío para dar (2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (12 g, 75,4 mmol) como un sólido marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 160,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: (2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



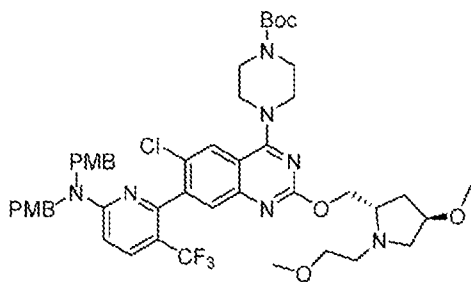
Se agitó una solución de (2*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 31,4 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (6,51 g, 46,8 mmol) y carbonato de cesio (20,5 g, 62,9 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 80 °C durante 2 horas. Después de haberse filtrado, se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar (2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (4,4 g, 20,252 mmol, rendimiento de un 64,5 %) como un aceite marrón. CL-EM: (ESI, *m/z*): 218,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: ((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metanol



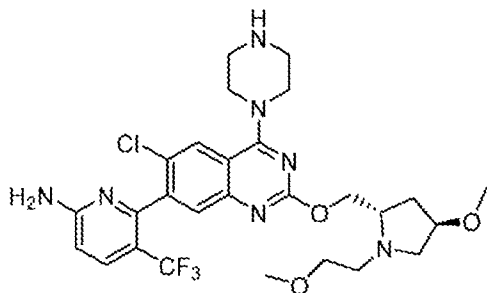
Se agitó una solución de (2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,2 mmol) e hidruro de litio y aluminio (700,0 mg, 18,42 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 20 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar ((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metanol (750 mg, 3,963 mmol, rendimiento de un 43,1 %) como un aceite marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 190,3 [M+H]⁺.

Etapa 5: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo



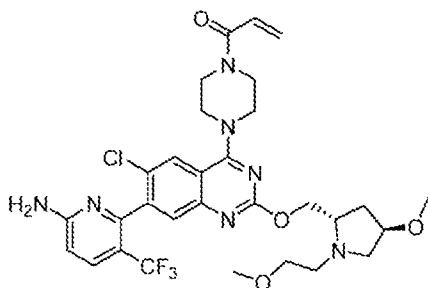
Se añadió una solución de ((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metanol (650,0 mg, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) e hidruro de sodio (275,0 mg, 6,9 mmol) a 0°C. Se agitó la solución resultante a 20 °C durante 0,5 horas. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (300,0 mg, 0,39 mmol) y se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso (15 ml). Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/alcohol metílico (10/1) para dar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,26 mmol, rendimiento de un 7,5 %) como un sólido marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 936,6 [M+H]⁺.

Etapa 6: 6-(6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (230,0 mg, 0,250 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (50 ml) a 50 °C durante 4 horas. Se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado para dar 6-(6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (120 mg, 0,20 mmol, rendimiento de un 81,9 %) como un sólido marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 596,2 [*M*+*H*]⁺.

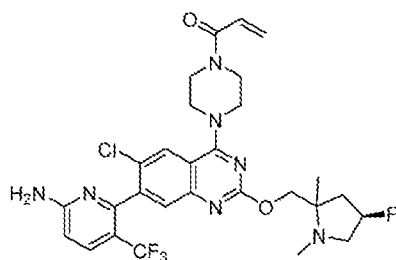
Etapas 7: 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



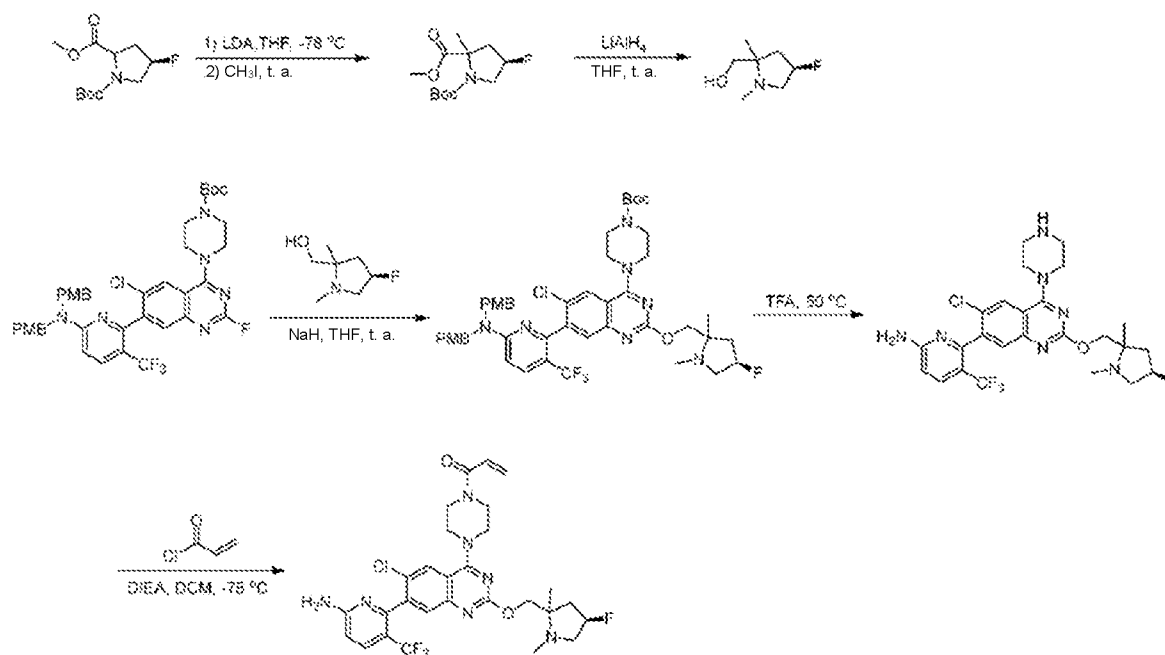
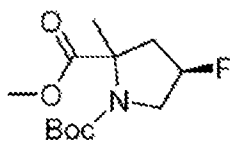
Se agitó una solución de 6-(6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)-4-(piperacina-1-il)quinazolin-7-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (110 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (71,0 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C durante 5 min. Se añadió cloruro de acrililoilo (15,0 mg, 0,17 mmol) y se agitó la mezcla a -78 °C durante 15 minutos. Se desactivó la reacción con cloruro de amonio acuoso (5 ml). Se extrajo la solución resultante con diclorometano (5 x 8 ml) y se combinaron las capas orgánicas. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por HPLC prep. para dar 1-(4-(7-(6-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-(((2*S*,4*R*)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (22,2 mg, 0,034 mmol, rendimiento de un 18,5 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 650,4 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo de referencia 95: RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,31 - 6,23 (m, 1H), 5,84 - 5,77 (m, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 5H), 3,92 (s, 4H), 3,66 - 3,36 (m, 5H), 3,33 (s, 5H), 3,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,05 - 2,78 (m, 2H), 2,55 - 1,88 (m, 2H).

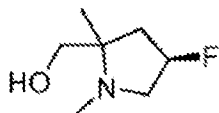
Ejemplo de referencia 96: 1-[4-[7-(6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacina-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis

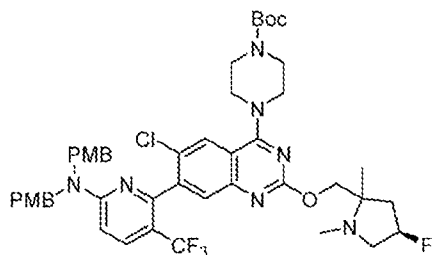
5 Etapla 1: (4R)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo

10 A una solución de (4R)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (5,00 g, 20,22 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (12,1 ml, 24,27 mmol, 2,0 M en tetrahidrofurano) y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió yodometano (4,31 g, 30,33 mmol) a -78 °C y se agitó la reacción a 25 °C durante 1 hora. Se concentró la reacción y se usó el producto bruto en la siguiente reacción. CL-EM: (ESI, *m/z*): 206,1 [M-55]⁺.

15 Etapla 2: [(4R)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol

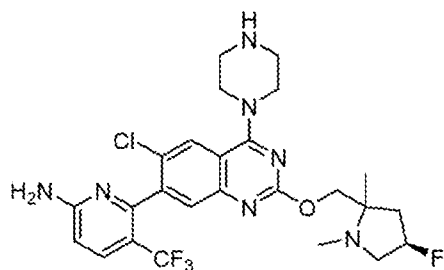
20 A una solución de (4R)-4-fluoro-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (4,00 g, producto bruto) en tetrahidrofurano (75 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,45 g, 38,27 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó la mezcla resultante por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 700 mg (31,1 %) de [(4R)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 148,1 [M+H]⁺.

25 Etapla 3: 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(4R)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



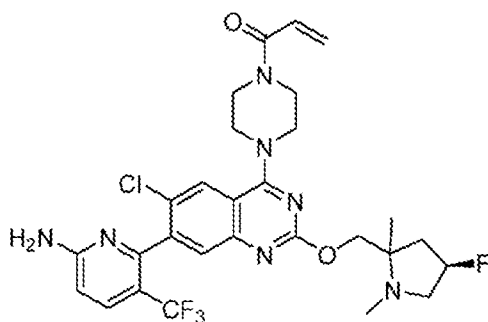
A una solución de [(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metanol (479,6 mg, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añadió hidruro de sodio (208,5 mg, 5,21 mmol, dispersión de un 60 % en aceite de vaselina) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-fluoroquinazolin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**intermedio 3**) (500,0 mg, 0,65 mmol) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. A continuación, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4) para dar 450 mg de (80 %) de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM: (ESI, *m/z*): 894,5 [*M*+H]⁺.

Etap 4: 6-[6-cloro-2-[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se agitó una solución de 4-[7-[6-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (420,0 mg, 0,47 mmol) en ácido trifluoroacético (42 ml) a 50 °C durante 3 horas. Tras haberse completado, se concentró la reacción. Se ajustó el pH a 10 con *N,N*-diisopropiletilamina y se concentró la mezcla. Se usó el producto bruto en la siguiente reacción sin purificación. CL-EM: (ESI, *m/z*): 554,2 [*M*+H]⁺.

Etap 5: 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona

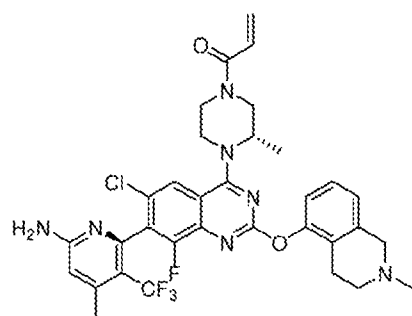


A una solución de 6-[6-cloro-2-[(4*R*)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]-4-piperacin-1-il-quinazolin-7-il]-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (160,0 mg, 0,29 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (149,03 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (14,76 ml) se le añadió cloruro de acrililoilo (18,3 mg, 0,20 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se desactivó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por una columna de cromatografía de fase inversa, gel de

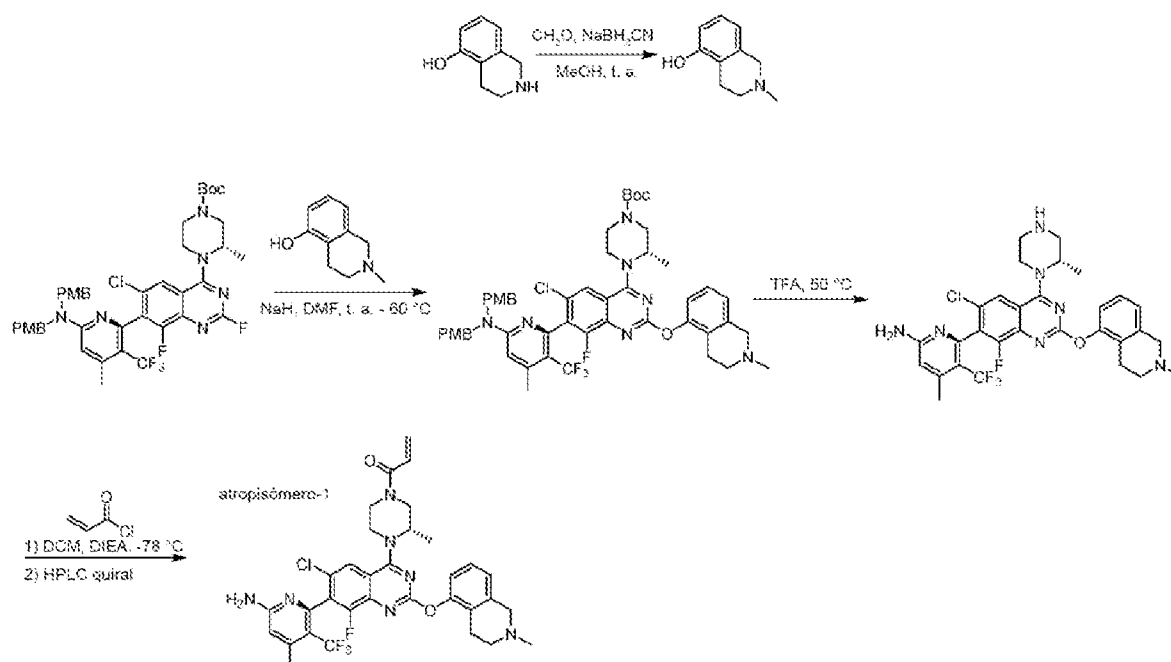
silíce C18; fase móvil, A: agua, B: acetonitrilo, % de B (5 %~70 % en 30 min); detector, UV a 254 nm. Se repurificó directamente la mezcla resultante por columna de HPLC prep., columna XBridge Prep C18 OBD de 19*15 mm, 5 µm, C0013; fase móvil, A: 10 mmol/l de NH_4HCO_3 en agua, B: ACN y % de B (51 %~73 % en 7 min); detector, UV a 254 nm para dar 47 mg (26,8 %) de 1-[4-[7-[6-amino-3-(trifluorometil)-2-piridil]-6-cloro-2-[[[(4R)-4-fluoro-1,2-dimetil-pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-4-il]piperacin-1-il]prop-2-en-1-ona como un sólido blanco. CL-EM: (ESI, m/z): 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 96: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 56$ Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H). CL-EM: (ESI, m/z): 608,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

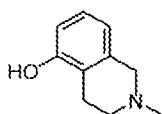
Ejemplo de referencia 97: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Vía de síntesis



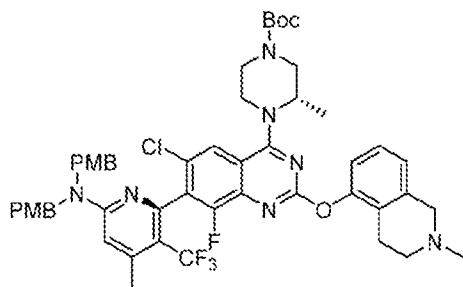
Etapas 1: 2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-ol



Se agitó una solución de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol (1,0 g, 6,7 mmol) y formaldehído (0,4 g, 13,4 mmol) en MeOH (10 ml) a 25 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió cianoborohidruro de sodio (1,3 g, 20,1 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Tras haberse completado, se concentró la mezcla. Se purificó el residuo

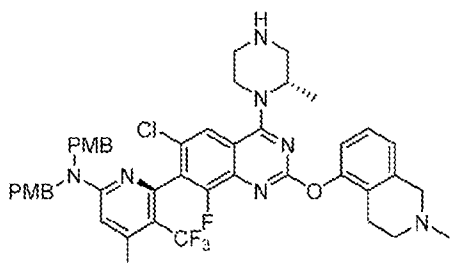
por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar 2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-ol (0,8 g, 4,5 mmol, rendimiento de un 67,3 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 164,2 [M+H]⁺.

- 5 Etapa 2: (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo



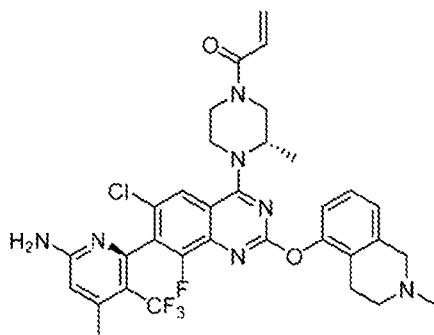
- 10 Se agitó una solución de 2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-5-ol (0,8 g, 4,92 mmol) e hidruro de sodio (0,4 g, 9,84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (véase la etapa 9 del ejemplo 17a/17b) (2,0 g, 2,46 mmol) y se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Se desactivó la reacción con agua (10 ml), se diluyó con diclorometano (100 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (30 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 0,77 mmol, rendimiento de un 31,3 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 956,3 [M+H]⁺.

20 Etapa 3: 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)-4-((S)-2-metilpiperacin-1-il)quinazolin-7-il)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 25 Se agitó una solución de (S)-4-((R)-7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,8 g, 0,78 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) a 50 °C durante 5 horas. Tras haberse concentrado, se ajustó el pH a ~7 con *N,N*-diisopropiletilamina (10 ml). Se purificó el residuo resultante por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 0-40/ en agua) para dar 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)-4-((S)-2-metilpiperacin-1-il)quinazolin-7-il)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,23 g, 0,34 mmol, rendimiento de un 43,8 %) como un sólido blanco. CLEM (ESI, m/z): 616,2 [M+H]⁺.

35 Etapa 4: 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacin-1-il)prop-2-en-1-ona



Se agitó una solución de 6-((R)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)-4-((S)-2-metilpiperacina-1-il)quinazolin-7-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,23 g, 0,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 g, 0,75 mmol) en diclorometano (5 ml) a -78 °C durante 2 minutos. A continuación, se añadió cloruro de aciloilo (0,03 g, 0,37 mmol) y se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se desactivó la reacción con agua (5 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (20 ml x 3). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar el producto bruto. Se purificó la mezcla por columna de HPLC prep. quiral: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 µm; fase móvil A: hex (8 mmol/l de amoníaco, metanol), fase móvil B: EtOH; caudal: 18 ml/min para dar 1-((S)-4-((R)-7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-((2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)quinazolin-4-il)-3-metilpiperacina-1-il)prop-2-en-1-ona (38,9 mg, 0,0575 mmol, rendimiento de un 15,4 %) a 6,942 min. CLEM (ESI, m/z): 670,3 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 97: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) 7,84 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,22 - 6,12 (m, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 29,3 Hz, 1H), 4,30 - 3,86 (m, 3H), 3,55 (td, *J* = 24,5, 23,0, 13,2 Hz, 4H), 3,24 - 3,02 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H).

Los datos de los ejemplos 1-97 se resumen en la tabla 2. Los ejemplos de referencia están señalados con (*).

Tabla 2

N.º de ejemplo	RMN de ¹ H	EM (M+H) ⁺
1(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dc, <i>J</i> = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,75 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,01-3,73 (m, 8H).	445,1
2(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (ddd, <i>J</i> = 4,8, 1,6, 0,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (ddd, <i>J</i> = 7,8, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 8H), 2,14 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H).	394,1
3(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, <i>J</i> = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 6,18 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 43,6 Hz, 8H).	446,1
4(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,13 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,09 (dt, <i>J</i> = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,74 (m, 8H).	446,1
5(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,25 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,18 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, <i>J</i> = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,99-3,75 (m, 8H).	479,1

ES 3 004 042 T3

N.º de ejemplo	RMN de ^1H	EM (M+H) ⁺
6(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,74-6,63 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,78-3,99 (m, 11H).	475,1
7(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,5, 6,7, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,24-6,08 (m, 3H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 4H), 3,90-3,74 (m, 4H).	463,1
8(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 8,5, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,5, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 3H), 5,75 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 4H), 3,82 (d, J = 29,0 Hz, 4H).	463,1
9(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H).	481,1
10(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 6,5, 4,0 Hz, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,77 (s, 2H).	481,1
11(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,74 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,91-3,73 (m, 8H), 2,21 (dd, J = 1,7, 0,9 Hz, 3H).	427,1
12(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (s, 1H), 7,25 (d, J = 58,3 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,73 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,90-3,59 (m, 10H), 2,19 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 3H), 1,20-1,09 (m, 6H).	546,2
13(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,79-5,69 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 8H), 2,18 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,83 (s, 3H).	423,1
14(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 6,23-6,14 (m, 3H), 5,74 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 39,2, 5,3 Hz, 8H), 2,28 (d, J = 0,7 Hz, 3H).	443,1
15(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 2,00 (s, 3H).	409,1
16(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 14,4, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	451,2
17a	RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7,64 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 2H), 4,78-4,40 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,72-3,45 (m, 2H), 3,31-2,98 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 6H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,36-1,34 (m, 3H).	622,2

N.º de ejemplo	RMN de ^1H	EM (M+H) ⁺
17b	RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,63 (s, 1H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 1H), 5,82-5,75 (m, 1H), 4,85-4,70 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 1H), 4,05-3,75 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 3H).	622,2
18a(*)	RMN de ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,41-4,23 (m, 2H), 4,19-3,94 (m, 3H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,43-3,07 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, $J = 16,4$, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)	654,2
18b(*)	RMN de ^1H : (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,83-6,68 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,20-3,93 (m, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,51-3,09 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,37-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, $J = 16,4$, 8,0 Hz, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H)	654,2
19(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,67 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,20-4,02 (m, 1H), 3,80-3,52 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H).	509,1
20(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,50 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,30 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, $J = 10,6$, 2,0 Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 8H), 3,78-3,61 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 2H)	484,2
21(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8$, 10,4 Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,4$, 2,0 Hz, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,99-3,86 (m, 4H), 2,02 (dd, $J = 19,2$, 18,4 Hz, 3H).	493,2
22(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 9,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,27 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,8$, 2,0 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H).	501,1
23(*)	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,47 (dd, $J = 13,8$, 7,8 Hz, 2H), 4,28 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,40 (t, $J = 15,8$ Hz, 1H), 3,32-3,14 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).	528,1
24(*)	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,90 (s, 1H), 8,21-8,09 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,47-4,21 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,73 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,59-3,09 (m, 4H), 2,51 (s, 3H)	518,1
25(*)	RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,63 (d, 0,9 Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 4,55-4,20 (m, 3H), 3,90-3,68 (m, 2H), 3,56-3,40 (m, 1H).	531,1
26(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,38-5,32 (dd, $J = 18,8$, 3,6 Hz, 1H), 5,29-5,25 (dd, $J = 13,2$, 4,0 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 4H), 3,92 (s, 4H), 2,47 (s, 3H).	495,1
27(*)	RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 6,18 (d, $J = 16,4$, 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,4$, 2,4 Hz, 1H), 3,94-3,77 (m, 8H).	481,1

N.º de ejemplo	RMN de ^1H	EM (M+H) ⁺
28(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,86-3,72 (m, 4H), 3,42 (s, 3H).	507,1
29(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,62 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 8H), 1,82 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 0,97-0,83 (m, 3H), 0,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H).	469,2
30(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,88-3,70 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).	545,1
31(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,16 (s, 1H), 7,59-7,25 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,30 (dd, J = 16,5, 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	507,2
32(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,64-6,57 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	491,1
33(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,89-6,70 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,78-5,72 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 8H), 1,99 (s, 3H).	477,1
34(*)	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 6,42-6,37 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,05-3,80 (m, 8H), 2,19 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,88 (s, 2H).	503,1
35(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 8H).	463,1
36(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 3,98-3,92 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 2H).	513,2
37(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,71 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,99-3,94 (m, 4H).	503,2
38(*)	RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo- d , ppm) δ 8,80 (s, 1H), 8,18-8,06 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 6,39 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 9H), 1,35-1,34 (m, 6H).	487,2
39(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,2 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,09-4,06 (m, 4H), 3,97-3,95 (m, 4H).	484,2
40(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 2,0 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 4H).	479,1
41(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 2H), 6,53-6,16 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,03-3,99 (m, 4H), 3,93-3,91 (m, 4H).	445,1

N.º de ejemplo	RMN de ^1H	EM (M+H) ⁺
42(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8$, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6$, 2,0 Hz, 1H), 4,05-3,92 (m, 8H), 2,99 (s, 3H).	473,1
43(*)	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 16,8$, 10,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 16,8$, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, $J = 10,5$, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (s. a., 2H), 3,94-3,85 (m, 8H), 3,34-2,99 (m, 2H).	477,1
44(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,67 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8$, 10,6 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6$, 2,0 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 8H), 2,48-2,46 (m, 3H).	477,1
45(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,31 (dd, $J = 16,8$, 1,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 10,6$, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (s. a., 4H), 4,04-3,92 (m, 6H), 3,49 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,99 (s, 6H).	549,2
46a(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 8,9$, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (s. a., 1H), 5,55 (dd, $J = 4,0$, 1,3 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dc, $J = 14,1$, 2,3 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (s. a., 1H), 3,72 (ddd, $J = 13,9$, 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H).	506,1
46b(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 8,9$, 0,9 Hz, 1H), 5,67 (s. a., 1H), 5,55 (dd, $J = 4,0$, 1,3 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,71 (dc, $J = 14,1$, 2,3 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,83 (s. a., 1H), 3,72 (ddd, $J = 13,9$, 10,2, 3,6 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H).	506,1
47(*)	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,66 (dd, $J = 16,8$, 10,5 Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 16,8$, 1,9 Hz, 1H), 5,79 (dd, $J = 10,5$, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (s. a., 2H), 3,92-3,78 (m, 11H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,69-0,66 (m, 2H), 0,55-0,49 (m, 2H).	431,2
48(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 6,89-6,76 (m, 3H), 6,35 (s, 2H), 6,18 (dd, $J = 16,7$, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,4$, 2,4 Hz, 1H), 3,88 (s. a., 6H), 3,79 (s. a., 2H).	463,1
49(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,2$, 5,4 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 16,8$, 10,6 Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8$, 1,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6$, 2,0 Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,96-3,93 (m, 4H).	463,1
50(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 9,33 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 9,0$, 1,1 Hz, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 17,0$, 2,1 Hz, 1H), 5,78 (ddd, $J = 10,2$, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H).	434,1
51(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 16,8$, 10,6 Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,8$, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,6$, 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 1H).	477,1
52(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8,67 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88-6,81 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,18 (dd, $J = 16,7$, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,4$, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s. a., 7H), 3,78 (s. a., 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).	491,1
53(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 16,8$, 10,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,0$, 0,9 Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 16,8$, 1,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, $J = 10,6$, 2,0 Hz, 1H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,96-3,91 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).	477,1
54(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,92-6,80 (m, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,9$, 0,8 Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 16,9$, 5,7 Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 10,7$, 1,9 Hz, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,23-4,05 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	477,1

N.º de ejemplo	RMN de ¹ H	EM (M+H) ⁺
55(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,48 - 5,18 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,36 (dt, J = 11,3, 5,7 Hz, 1H), 4,21 (cd, J = 10,4, 9,0, 6,0 Hz, 3H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 6H), 2,23 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,67 (tdd, J = 16,1, 9,6, 4,8 Hz, 3H).	647,3
56(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 18,0, 4,1 Hz, 1H), 5,37 - 5,08 (m, 2H), 4,39 (ddd, J = 11,5, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 4,25 (ddc, J = 24,9, 12,6, 5,3 Hz, 3H), 2,92 (dd, J = 10,2, 5,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 - 2,33 (m, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 1H), 1,91 (dddd, J = 33,6, 14,8, 9,8, 5,9 Hz, 1H).	665,3
57(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,43 - 5,18 (m, 2H), 4,74 (d, J = 43,0 Hz, 3H), 4,43 - 4,12 (m, 5H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,18 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,74 - 1,56 (m, 4H).	640,3
58(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,49 - 4,92 (m, 4H), 4,64 (s, 1H), 4,38 (dt, J = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,21 - 3,93 (m, 2H), 3,71 (d, J = 29,2 Hz, 2H), 3,53 - 3,37 (m, 2H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 4H), 2,38 - 2,34 (m, 3H), 2,13 (ddd, J = 25,1, 10,7, 4,0 Hz, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 1H), 1,15 (d, J = 8,5 Hz, 3H).	679,3
59a(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,12 (d, J = 21 Hz, 1H), 6,84 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (d, J = 36,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,47-4,00 (m, 5H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,45-1,26 (m, 3H).	688,2
59b(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,13 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,20 (d, J = 30,0 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 2,4, 10,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,30-3,90 (m, 4H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,28-3,04 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 6H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	688,2
60(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,71 (m, 3H), 6,55 - 6,46 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,15 - 3,89 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,38 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	505,1
61	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 7,94 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 - 6,72 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,18 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,46-4,31 (m, 2H), 4,31 - 3,92 (m, 4H), 3,73 - 3,51 (m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,56 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	604,2
62a(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, metanol-d ₄ , ppm) δ 7,84 (s, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 5,85 - 5,82 (m, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 3H), 4,30 - 4,03 (m, 2H), 3,81-3,55 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,84 - 2,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 3 H), 1,43 (s, 3H).	636,1
62b(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, metanol-d ₄ , ppm) δ 7,84 (s, 1H), 6,91 - 6,75 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 5,85 - 5,82 (m, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 3H), 4,30 - 4,03 (m, 2H), 3,81-3,55 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,84 - 2,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,45 (d, J = 9 Hz, 3H).	636,1
63a(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 1,8, 16,5 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,67-4,50 (m, 3H), 4,39-4,27(m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,72-3,41 (m, 2H), 3,40-2,95 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,52(s, 3H), 2,42-1,95 (m, 3H), 1,95-1,69 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 3H).	590,2

N.º de ejemplo	RMN de ^1H	EM (M+H) ⁺
63b(*)	RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78-6,50 (m, 1H), 6,40 (dd, $J = 2,1, 16,8$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 4,12-3,75 (m, 1H), 3,78-3,43 (m, 2H), 3,30-3,00 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,99-1,66 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 3H).	590,2
64a(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, $J = 16,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 10,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	636,2
64b(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4 , ppm) δ 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92-6,77 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (dd, $J = 16,8, 3,2$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 10,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,28-4,01 (m, 2H), 3,87-3,52 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	636,2
65(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,84-4,63 (m, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 3,98 (m, 3H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,92 (m, 1H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 6H), 2,18 (c, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 3H).	654,3
66(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,40-4,19 (m, 1H), 4,15-3,89 (m, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 8H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,68 - 1,52 (s, 4H), 1,39 - 1,25 (m, 3H).	618,2
67a(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,01-7,74 (m, 2H), 7,73-7,60 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,75-7,00 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,09 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 2,4, 10,5$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 3H), 1,38-1,25 (m, 3H).	608,2
67b(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,05-7,75 (m, 2H), 7,73-7,53 (m, 1H), 7,51-7,30 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 1H), 7,00-6,6,63 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 6,22-6,15 (d, $J = 21, 1$ Hz), 5,74 (dd, $J = 2,4, 10,5$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,42-3,95 (m, 5H), 3,87-3,37 (m, 2H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,80-1,53 (m, 3H), 1,33-1,17 (m, 3H).	608,2
68a(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,81 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,20 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,39 (dd, $J = 10,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 3H), 4,11-3,93 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	640,2
68b(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,79 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (dd, $J = 10,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,31-3,03 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 6H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).	640,2
69	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7,80 (s, 1H), 6,85 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 56,6$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,51-4,19 (m, 3H), 4,19-3,91 (m, 2H), 3,61 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,45 (m, $J = 25,6, 11,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,25 - 3,02 (m, 1H), 2,93 (dd, $J = 10,1, 5,3$ Hz, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 7H), 2,24 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, $J = 33,7, 14,9, 10,0, 6,0$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).	640,2

N.º de ejemplo	RMN de ¹ H	EM (M+H) ⁺
70(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 10,0, 16,4 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 8H), 2,96-2,95 (m, 1H), 2,68-2,65 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,97- 1,88 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 3H).	576,2
71(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 1H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 4,52- 4,48 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,56 - 3,36 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,00 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).	620,3
72(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,69 - 6,56 (m, 2H), 6,43 - 6,34 (m, 1H), 5,85 - 5,75 (m, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,01 - 3,73 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,80 (s, 2H), 0,91 (s, 1H), 0,67 (s, 1H), 0,52 (s, 1H), 0,31 (s, 1H).	602,2
73(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6,34-6,18 (m, 1H), 5,86-5,74 (m, 1H), 4,49-4,31 (m, 2H), 4,06-3,84 (m, 8H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 1H), 2,69-2,45 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).	626,2
74(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,88-6,78 (m, 3H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, <i>J</i> = 16,4, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, <i>J</i> = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 3,83-3,79 (m, 8H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,37 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90- 1,84 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,57-1,52 (m, 6H).	604,4
75a(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 8H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,26 - 1,23 (m, 2H).	562,2
75b(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 8H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 2H).	562,2
76(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,00-6,67 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 2,1, 16,5 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 2,1, 10,5 Hz, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,93-3,70 (m, 8H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 3H).	594,2
77(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,98-6,78 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,8, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,09 (d, <i>J</i> = 52,0, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (d, <i>J</i> = 6,8, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H).	594,2
78a(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 16,8, 10,8 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,7, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 16,8, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (dd, <i>J</i> = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,05-3,86 (m, 8H), 3,13 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,58 (dd, <i>J</i> = 9, 3,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 1H), 0,45-0,26 (m, 1H).	588,3
78b(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 10,8, 10,4 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, <i>J</i> = 10,6, 2 Hz, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 4,14-3,68 (m, 8H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 1H), 0,63-0,47 (m, 1H).	588,2

N.º de ejemplo	RMN de ^1H	EM (M+H) ⁺
79a(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, <i>ppm</i>) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,58 (d, J = 12,0, 1H), 6,17 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,95-3,62 (m, 8H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,35-1,20 (m, 3H).	564,2
79b(*)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO, <i>ppm</i>) δ 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,8, 1H), 6,17 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 3,93-3,65 (m, 8H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,40-1,29 (m, 3H).	564,2
80(*)	RMN de ^1H (300 MHz, MeOD, <i>ppm</i>) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,10-3,89 (m, 10H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,78-2,53 (m, 3H), 2,20-1,87 (m, 2H), 1,83-1,59 (m, 2H).	620,4
81a	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,53 (dd, J = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,35 - 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64-4,31 (m, 3H), 4,31-3,94 (m, 2H), 3,82-3,45 (m, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,5, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	624,3
81b	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,53 (dd, J = 9,9, 8,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,71 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,38 - 6,20 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 18, 10,5 Hz, 1H), 5,45 - 5,03 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,64-4,31 (m, 3H), 4,31-3,94 (m, 2H), 3,82-3,45 (m, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,79 - 2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,45 (d, J = 1,5, 3H), 2,39-2,20 (m, 1H), 2,17-1,78 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	624,3
82a(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,42 - 5,02 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,42-3,93 (m, 3H), 3,86 - 3,39 (m, 4H), 3,21-3,00 (m, 1H), 2,77-2,51 (s, 4H), 2,51-2,39 (m, 3H), 2,38 - 1,92 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	658,3
82b(*)	RMN de ^1H (300 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,82 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,51 - 5,00 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,50 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,46-3,93 (m, 3H), 3,88 - 3,39 (m, 4H), 3,26-3,00 (m, 1H), 2,78-2,51 (m, 4H), 2,51 - 2,40 (m, 3H), 2,40 - 1,90 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H).	658,3
83a(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42-5,12 (m, 3H), 5,11 - 4,90 (m, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 4H), 4,35 - 4,01 (m, 1H), 3,91 - 3,59 (m, 3H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 1H).	683,3
83b	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42-5,12 (m, 3H), 5,11 - 4,92 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 4H), 4,38 - 4,00 (m, 1H), 3,89 - 3,59 (m, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,46 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,33-2,18 (m, 1H), 2,15 - 1,91 (m, 1H).	683,3
83c(*)	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42-5,11 (m, 3H), 5,08-4,93 (m, 1H), 4,66 - 4,39 (m, 4H), 4,38 - 4,10 (m, 1H), 3,89 - 3,49 (m, 4H), 3,19 - 3,04 (m, 3H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 1H).	683,3
83d	RMN de ^1H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , <i>ppm</i>) δ 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 - 5,14 (m, 3H), 5,11-4,91 (m, 1H), 4,62 - 4,40 (m, 4H), 4,37 - 3,98 (m, 1H), 3,90 - 3,47 (m, 4H), 3,22 - 3,05 (m, 3H), 2,89 - 2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,46 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H).	683,3
84a(*)	RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , <i>ppm</i>) δ 7,82 (s, 1H), 6,92 - 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26-6,11 (m, 1H), 5,81 - 5,66 (m, 3H), 5,18 (d, J = 56,2 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,50-4,23 (m, 3H), 4,19-3,91 (m, 2H), 3,74-3,38 (m, 3H), 3,26-2,85 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H).	586,3

N.º de ejemplo	RMN de ¹ H	EM (M+H) ⁺
84b(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 7,82 (s, 1H), 6,95 - 6,74 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25-6,11 (m, 1H), 5,84 - 5,65 (m, 3H), 5,19 (d, <i>J</i> = 56,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,49 - 4,22 (m, 3H), 4,21 - 3,88 (m, 2H), 3,74 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,25 - 3,01 (m, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 - 1,87 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H).	586,3
85(*)	RMN de ¹ H: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 7,83 (s, 1H), 6,83-6,79 (m, 3H), 6,64-6,55 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,47-4,23 (m, 3H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,65-3,30 (m, 3H), 3,24-2,98 (m, 2H), 2,90-2,68 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 3H), 2,37-2,32 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,27 (s, 3H).	652,3
86(*)	RMN de ¹ H: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,83-6,71 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 3H), 4,30-4,06 (m, 3H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,13-3,15 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,43-2,26 (m, 6H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 3H).	670,3
87(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,75 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,65-4,15 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 10H), 3,29 - 3,07 (m, 3H), 2,97 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,77- 1,46 (m, 3H), 1,38 - 1,13 (m, 1H).	618,3
88(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 12,0, 18,0 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, <i>J</i> = 3,0, 18,0 Hz, 1H), 5,72 (dd, <i>J</i> = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 12,0, 27,0 Hz, 2H), 3,93-3,80 (m, 6H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 0,75-0,53 (m, 4H).	576,2
89(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,86-6,72 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, <i>J</i> = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 5,18 (d, <i>J</i> = 48 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 3,98-3,58 (m, 8H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 1H).	638,2
90(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,88-4,62 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 8H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26-1,98 (m, 2H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).	608,2
91(*)	RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 - 6,74 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, <i>J</i> = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,74 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 8H), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,75 - 1,54 (m, 3H).	620,3
92(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,99-4,98 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 8H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,43-2,33 (m, 2H).	642,1
93(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 7,67 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,73 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,29 (d, <i>J</i> = 18,0 Hz, 1H), 5,87 - 5,76 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 1H), 4,22 - 3,96 (m, 2H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,52 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,28 - 1,77 (m, 4H), 1,37 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).	608,3
94(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 10,4, 10,8 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,24 - 5,88 (m, 2H), 5,79 - 5,68 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 3,92 - 3,68 (m, 8H), 3,39 - 3,21 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,74 (m, 1H), 2,45 - 2,37 (m, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H).	626,3

N.º de ejemplo	RMN de ¹ H	EM (M+H) ⁺
95(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 5,84 - 5,77 (m, 1H), 4,63- 4,48 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 5H), 3,92 (s, 4H), 3,66 - 3,36 (m, 5H), 3,33 (s, 5H), 3,29 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 3,05 - 2,78 (m, 2H), 2,55 - 1,88 (m, 2H).	650,4
96(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,73 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 56 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 6H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,00 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).	608,2
97(*)	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 7,84 (s, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 29,3 Hz, 1H), 4,30 - 3,86 (m, 3H), 3,55 (td, <i>J</i> = 24,5, 23,0, 13,2 Hz, 4H), 3,24 - 3,02 (m, 1H), 2,60 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 2H), 2,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 3H).	670,3

Ejemplos biológicos

Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) para K-Ras G12C, SOS1, Raf RBD para determinar la inhibición del intercambio de GTP

Para determinar la potencia de los compuestos para inhibir el intercambio de nucleótidos, se incubaron diversas concentraciones con K-Ras G12C (25 nM en reacción, 12,5 nM final). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió el factor de intercambio de GTP SOS1 (1,67 nM durante el intercambio, 1,25 nM final) para iniciar el intercambio de nucleótidos a GTP (200 μM durante el intercambio, 150 μM final). El nivel de intercambio de GTP se evaluó por adición de un dominio de unión a Ras derivado de C-Raf y los anticuerpos de detección de HTRF Tb-anti-FLAG y D2-anti-his (Cis-Bio) a 50 nM, 1 nM y 12,5 nM, respectivamente. Después de 2 horas, se midió la proporción de emisión a 665 nm con respecto a 615 nm con excitación a 320 nm en un lector de placas Envision (Perkin Elmer).

El volumen de reacción final fue de 20 μl en una ProxiPlate-384F Plus (Perkin Elmer), en un tampón que contenía HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA al 0,1 %, Tween-20 al 0,03 % y DTT 1 mM. K-Ras G12C (residuos 2-188) y SOS1 (residuos 564-1049) tenían 6-His N terminal y la construcción Raf-RBD (residuos 51-186 de RAF1) tenía una marca Flag N terminal. Todas las construcciones se expresaron en *E. coli* y tenían un sitio de escisión para Tev entre la marca y la proteína de interés que no se usó durante la purificación. Los datos de HTRF se presentan a continuación en la tabla 3.

Ensayo de inmunoelectrotransferencia para determinar la alquilación intracelular de K-Ras G12C

Se mantuvieron células HCC1171 en RPMI1640 complementado con FBS al 10 %. Las células se sembraron en placa en una placa de 96 pocillos a 20.000 células/pocillo y al día siguiente se añadieron los compuestos a las células. Después de 18 horas a 37 °C, las células se lisaron en tampón RIPA (Sigma R0278) con SDS al 0,5 % y un combinado de inhibidor de proteasa/fosfatasa. Después del mezclado exhaustivo para posibilitar la lisis completa, los lisados se aclararon por centrifugación antes de que se transfirieran 20 μl de cada pocillo y se combinaron con el tampón de carga y el agente reductor. Después de haberse calentado durante 10 minutos a 95 °C, se cargaron 15 μl de cada muestra en un gel de Tris-glicina al 4-20 % y se sometieron a electroforesis a 110 V durante 165 minutos en un tampón de migración de SDS-PAGE. Los geles se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa, se bloquearon durante 1 hora y se tiñeron durante la noche a 4 °C con el anticuerpo primario contra K-Ras (Proteintech 12063-1-AP policlonal). A continuación, se lavó exhaustivamente la membrana y se contratiñó con anti-IRDye 800CW de conejo (LI-COR 926-32211) durante una hora a temperatura ambiente. Después de los lavados finales, se formaron imágenes de la membrana en un LI-COR Odyssey CLx a resolución media. La K-Ras alquilada fue visible por un cambio electroforético de la K-Ras no modificada. Para cuantificar este efecto, se usó el programa informático LICOR para dibujar un rectángulo sobre las bandas alquiladas y no alquiladas para cada pocillo y se midió la intensidad fluorescente (IF) total en cada una de estas bandas. A continuación, se usó la siguiente fórmula para calcular el % de alquilación: $IF_{(alquilada)} / (IF_{(alquilada)} + IF_{(no alquilada)}) * 100$ para cada pocillo.

Se usó una curva de respuesta a la dosis de 7 puntos para determinar la CI₅₀ para cada compuesto. Los datos de alquilación celular se presentan a continuación en la tabla 3.

La tabla 3 proporciona los resultados de los ensayos de HTRF e inmunoelectrotransferencia como se describe

previamente anteriormente. Los ejemplos de referencia están marcados con (*).

Tabla 3.

N.º de ejemplo	CI50 de K-Ras G12C con HTRF (µM)	CE50 de alquilación de K-Ras G12C en HCC1171 con inmunoelectrotransferencia (µM)
1(*)	0,084	0,56
2(*)	4,1	16
3(*)	6,9	21
4(*)	ND	>30
5(*)	0,9	2,8
6(*)	5,1	10
7(*)	0,017	0,075
8(*)	0,24	0,72
9(*)	0,014	0,093
10(*)	0,4	2,3
11(*)	1,2	4,7
12(*)	1,4	8,1
13(*)	0,18	1,3
14(*)	0,064	0,4
15(*)	0,45	2,8
16(*)	3	8,2
17a	<0,01	0,002
17b	0,6	0,56
18a(*)	0,008	0,0032
18b(*)	0,96	0,6
19(*)	0,013	0,019
20(*)	0,15	2,3
21(*)	0,24	2,8
22(*)	0,23	2,9
23(*)	0,2	0,91
24(*)	0,81	6,3
25(*)	0,29	4,2
26(*)	0,032	0,14
27(*)	0,032	0,14
28(*)	0,54	7,8
29(*)	0,071	0,83
30(*)	0,35	7,8
31(*)	0,033	0,2
32(*)	0,019	0,2
33(*)	0,36	2,1
34(*)	1	3,4
35(*)	0,061	0,45
36(*)	4	5,5
37(*)	19	ND
38(*)	9,2	7,1
39(*)	2,1	10
40(*)	0,2	1,1
41(*)	0,59	16
42(*)	>150	ND

N.º de ejemplo	CI50 de K-Ras G12C con HTRF (µM)	CE50 de alquilación de K-Ras G12C en HCC1171 con inmunoelectrotransferencia (µM)
43(*)	0,35	3,2
44(*)	0,015	0,062
45(*)	0,059	2,4
46a(*)	0,76	4,8
46b(*)	0,032	0,27
47(*)	0,75	3,9
48(*)	0,032	0,14
49(*)	0,053	0,25
50(*)	0,88	5,3
51(*)	0,29	2,8
52(*)	0,025	0,086
53(*)	0,87	3,4
54(*)	0,035	0,14
55(*)	<0,01	0,026
56(*)	0,011	0,026
57(*)	<0,010	0,23
58(*)	0,014	0,033
59a(*)	<0,010	0,0036
59b(*)	0,084	0,024
60(*)	0,014	0,072
61	<0,010	0,002
62a(*)	<0,010	0,004
62b(*)	0,71	0,53
63a(*)	0,007	0,004
63b(*)	0,16	0,047
64a(*)	3,3	2,5
64b(*)	<0,010	0,031
65(*)	0,013	0,0076
66(*)	0,011	0,028
67a(*)	<0,010	0,004
67b(*)	0,073	0,032
68a(*)	<0,010	0,013
68b(*)	2,6	2,6
69	<0,010	0,001
70(*)	<0,010	0,019
71(*)	0,011	0,018
72(*)	0,013	0,055
73(*)	0,026	0,11
74(*)	0,012	0,11
75a(*)	<0,010	0,1
75b(*)	<0,010	0,035
76(*)	0,013	0,14
77(*)	<0,010	0,025
78a(*)	<0,010	0,056
78b(*)	<0,010	0,04
79a(*)	0,022	0,15
79b(*)	0,017	0,14

N.º de ejemplo	CI50 de K-Ras G12C con HTRF (µM)	CE50 de alquilación de K-Ras G12C en HCC1171 con inmunoelectrotransferencia (µM)
80(*)	0,01	0,071
81a	0,01	0,0019
81b	0,2	0,032
82a(*)	<0,010	0,01
82b(*)	0,88	1,3
83a(*)	4	1
83b	2,9	0,97
83c(*)	0,01	0,031
83d	0,02	0,0014
84a(*)	0,01	0,0055
84b(*)	0,21	0,09
85(*)	0,012	0,11
86(*)	0,028	0,0047
87(*)	0,023	0,18
88(*)	0,025	0,24
89(*)	0,011	0,029
90(*)	0,012	0,055
91(*)	0,012	0,04
92(*)	0,012	0,018
93(*)	0,079	0,13
94(*)	0,023	0,13
95(*)	0,013	0,072
96(*)	<0,010	0,022
97(*)	<0,010	0,022

ND = no determinado

Ensayo de estabilidad de sangre completa

5

Se realizó un ensayo de estabilidad de sangre completa usando sangre roja con una concentración final de fármaco de 1 µM. Las mezclas de fármaco-sangre se incubaron a 37 °C durante 180 minutos. La semivida de los compuestos ejemplares se expone en la tabla 4. Los ejemplos de referencia están marcados con (*).

10 **Tabla 4.**

N.º de ejemplo	Semivida (min)
17a	360
18a(*)	240
19(*)	160
59a(*)	390
61	160
62a(*)	310
65(*)	37
67a(*)	250
68a(*)	>540

69	>540
70(*)	61
71(*)	91
81a	47
83d	>540
84a(*)	420
86(*)	290
92(*)	180

Ensayo con CTG de cultivo 3D de viabilidad y selectividad de K-Ras G12C

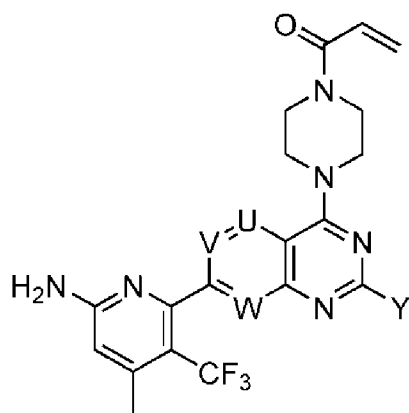
Una evaluación de la proliferación puede evaluar el efecto de los compuestos sobre la viabilidad y la especificidad de las líneas de células cancerosas desencadenadas por K-Ras G12C. Se lleva a cabo una evaluación de la proliferación usando 3 líneas desencadenadas por G12C (H358, HCC1171 y HCC1792) y 2 líneas no desencadenadas por G12C (PC-9 y A427) en placas de fijación ultrabaja para promover el crecimiento de esferoides 3D. El día 1, se siembran 1000 células por pocillo en placas de fijación ultrabaja de fondo redondo transparente negras de 384 pocillos (Corning 3830) en 50 µl de medio RPMI1640 complementado con FBS al 10 % y L-glutamina 2 mM. Al día siguiente, se añaden diversas concentraciones de compuestos, usando una valoración de respuesta a la dosis comenzando en 20 uM y manteniendo la cantidad de DMSO final constante en un 0,3 %. Siete días después de la adición de los compuestos, se determina la cantidad de células viables añadiendo 40 µl de reactivo CTG 3D (Promega G9683), que lisa las células y genera una señal de luciferasa en proporción a la cantidad de ATP liberado. Las placas se agitan vigorosamente durante 25 minutos. A continuación, las placas se incuban durante 10 minutos adicionales. A continuación, las placas se centrifugan brevemente antes de leer la luminiscencia en un lector de placas Envision (Perkin Elmer). La luminiscencia de los pocillos tratados solo con DMSO se usa para determinar la proliferación total y se usa estaurosporina 1 uM para determinar una inhibición de un 100 %.

Los rasgos característicos divulgados en la descripción anterior, o las siguientes reivindicaciones, expresados en sus formas específicas o en términos de un medio para realizar la función divulgada, o un procedimiento o proceso para obtener el resultado divulgado, según sea apropiado, por separado o en cualquier combinación de dichos rasgos característicos, se pueden utilizar para realizar la invención en diversas formas de la misma.

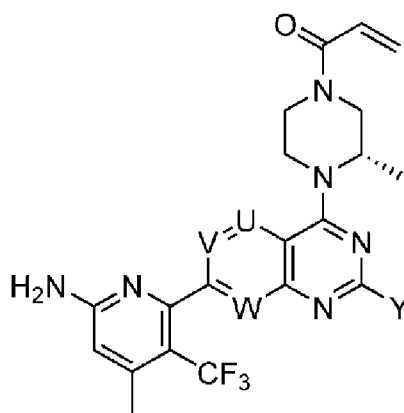
La invención anterior se ha descrito en cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con propósitos de claridad y entendimiento. Será obvio para un experto en la técnica que se puedan poner en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se ha de entender que se pretende que la descripción anterior sea ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención se debe determinar no con referencia a la descripción anterior, sino que, en cambio, se debe determinar con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

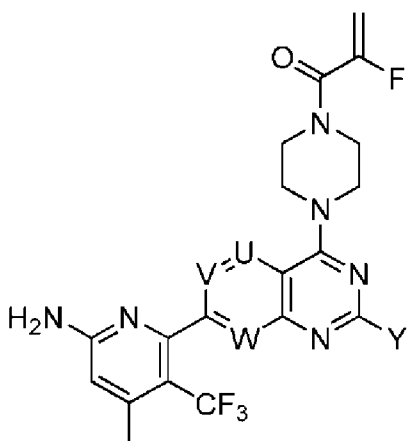
1. Un compuesto de fórmula (IVa), (IVb), (IVd) o (IVg):



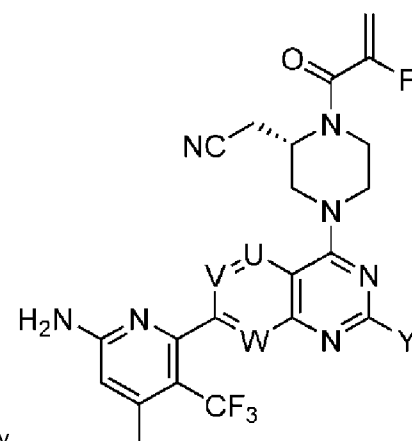
(IVa);



(IVb);



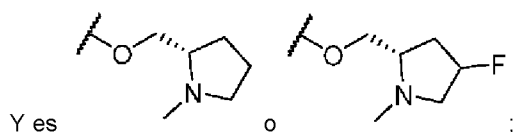
(IVd); y



(IVg)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que,



Y es

U es C(R_{6a});

V es C(R_{6b});

W es C(R_{6c});

R_{6a} es H;

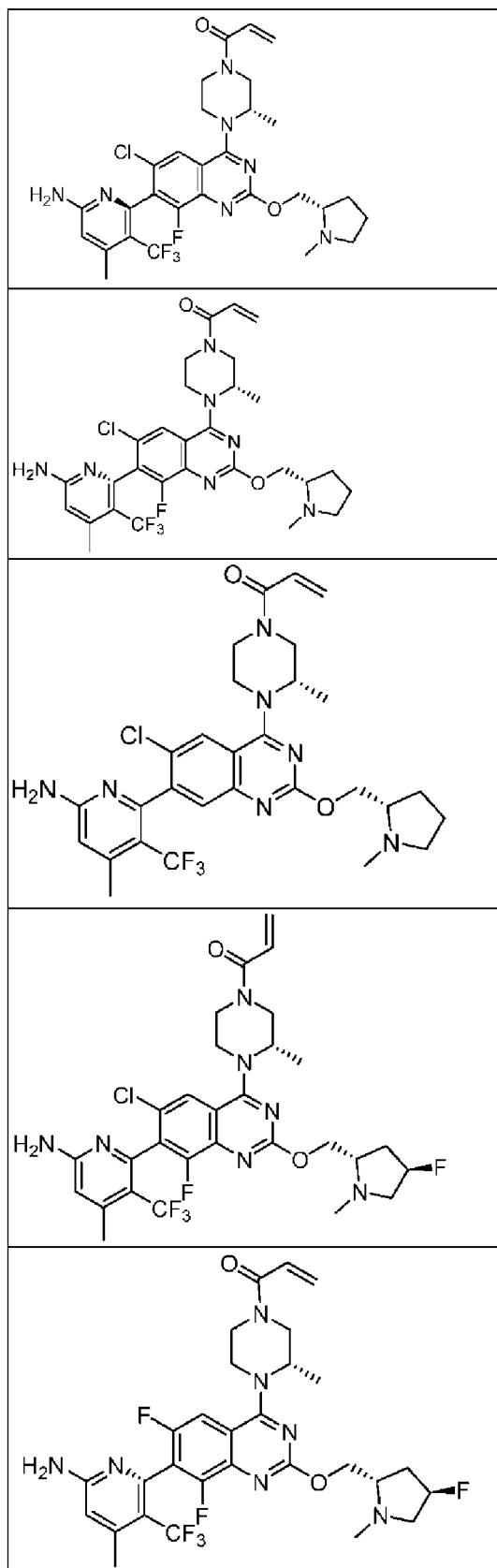
R_{6b} es hidrógeno, halo o haloalquilo C₁₋₃; y

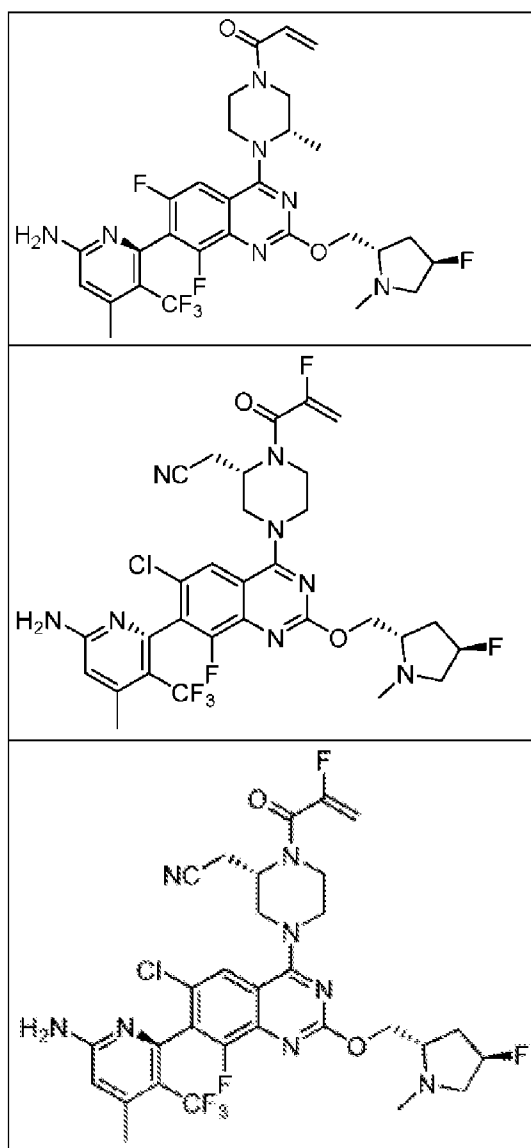
R_{6c} es hidrógeno o halo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb).

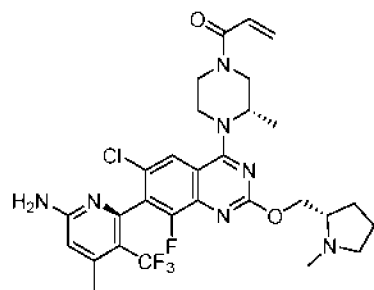
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R_{6c} es halo.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de la siguiente fórmula:

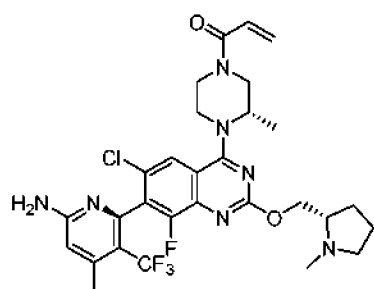




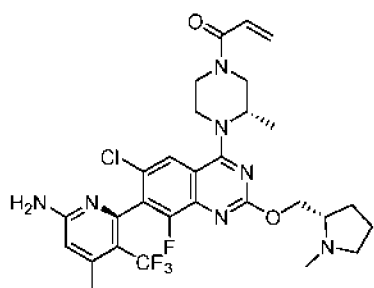
5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la fórmula:



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula:



7. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, teniendo el compuesto la fórmula:



8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para su uso en tratamiento.

10. Un procedimiento *in vitro* para regular la actividad de una proteína mutante K-Ras G12C, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar la proteína mutante con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un procedimiento *in vitro* para inhibir la proliferación de una población celular, comprendiendo el procedimiento poner en contacto la población celular con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para su uso en un procedimiento para tratar un cáncer mediado por una mutación G12C en K-Ras en un individuo que lo necesita, comprendiendo opcionalmente el procedimiento:

determinar si el individuo tiene la mutación; y,

si se determina que el individuo tiene la mutación, a continuación, administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica.

13. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer es un cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de apéndice o cáncer de páncreas.

14. Un procedimiento *in vitro* para preparar una proteína mutante K-Ras G12C marcada, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una proteína mutante K-Ras G12C con un compuesto marcado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para dar como resultado la proteína mutante K-Ras G12C marcada.

15. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cáncer es un cáncer hemático, cáncer de páncreas, poliposis asociada a MYH, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón, tal como adenocarcinoma de pulmón.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para su uso en un procedimiento de inhibición de la

metástasis tumoral.