

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 892**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2022** **PCT/US2022/020230**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2022** **WO22192790**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2022** **E 22714316 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025** **EP 4305037**

54 Título: **Inhibidores de Kras**

30 Prioridad:

12.03.2021 US 202163160436 P

13.12.2021 US 202163288965 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2025

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.00%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

FINK, BRIAN EDWARD;
CHERNEY, ROBERT JOSEPH;
NGU, KHEHYONG;
VELAPARTHI, UPENDER;
VACCARO, WAYNE DAVID;
RUAN, ZHEMING;
QIN, LAN-YING;
SHIRUDE, PRAVIN S. y
RAHAMAN, HASIBUR

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 014 892 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

Inhibidores de Kras

5 Campo

La presente divulgación proporciona inhibidores de KRAS. También se proporcionan los inhibidores para su uso en métodos de tratamiento de cánceres.

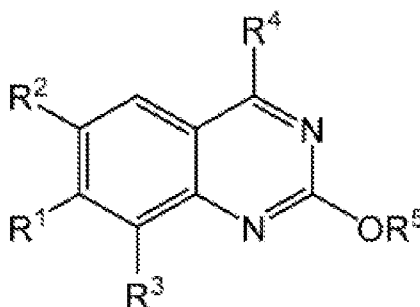
10 Antecedentes

El oncogén KRAS es miembro de la familia Ras de GTPasas que intervienen en numerosos procesos de señalización celular. Las mutaciones KRAS son mutaciones de ganancia de función que están presentes en hasta el 30 % de todos los tumores, incluyendo hasta el 90 % de los cánceres de páncreas. La mutación KRAS G12D está presente en el 28 % de todos los pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático, el 13 % de todos los pacientes con carcinoma colorrectal, el 4 % de todos los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico y el 3 % de todos los pacientes con carcinoma gástrico (por ejemplo, véase <https://www.mycancergenome.org/content/alteration/kras-g12d/>). Debido a la importancia clínica de esta proteína, se han hecho muchos intentos de desarrollar inhibidores de Ras, pero tales intentos han sido en su mayoría infructuosos. Esto se debe en gran medida a la dificultad de superar al GTP en el sitio de unión de KRAS en las células, y a la falta de sitios reguladores alostéricos conocidos. De acuerdo con ello, se desean agentes que inhiban el KRAS G12D. El documento WO 2021/031952 divulga compuestos de ciclopirimidina de seis miembros, como inhibidor selectivo de la mutación del gen KRAS, para su uso en el tratamiento del cáncer.

Sumario

25

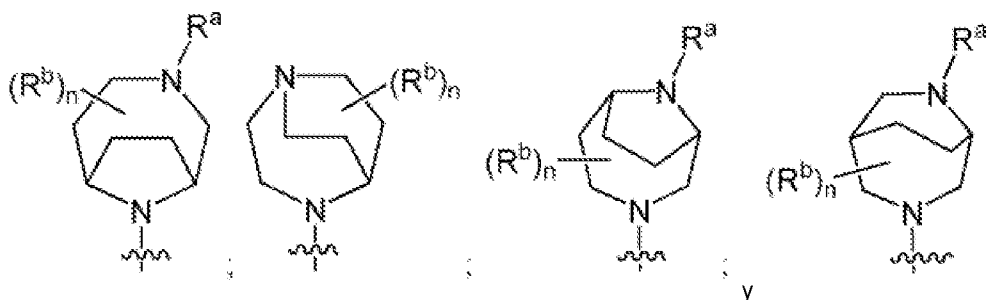
En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I);

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, amino, aminoalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxilo e hidroalquilo C₁-C₃;
 35 R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, ciano, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo;
 R⁴ se selecciona entre:



40

en donde

R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^b se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , halo e hidroxilo; o, como alternativa, dos grupos R^b geminales, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

a denota el punto de unión al resto de la molécula original;

R^5 es $-(\text{alquil } C_1-C_3)-R^6$ o $-(\text{alquil } C_1-C_6)NR^cR^d$, en donde R^6 se selecciona entre:

un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con $NR^cR^d(\text{alquilo } C_1-C_3)$; y

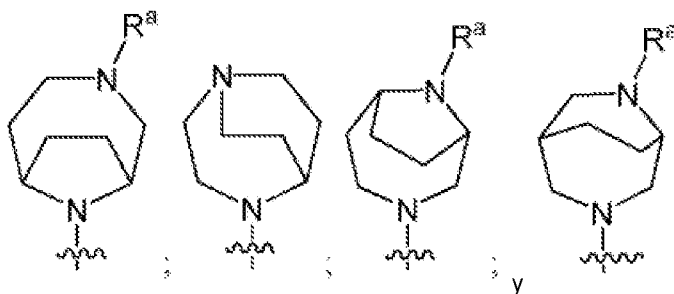
un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de cinco a diez miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno, en donde el anillo contiene de cero a tres dobles enlaces y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , halo, haloalcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 e hidroxilo; en donde

R^c y R^d , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cinco a diez miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , bencilo, halo, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_3 , y oxo; o

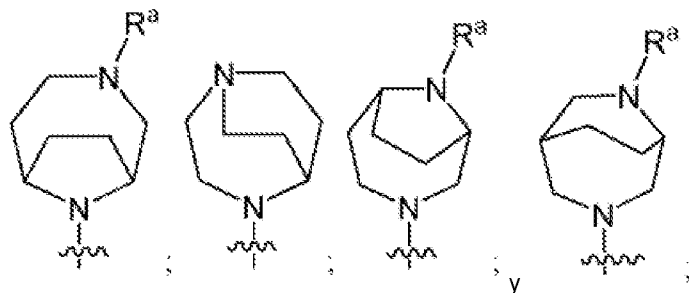
uno de R^c y R^d se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_3 y el otro se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -carbonilo y alquil C_1-C_3 -carbonilo.

En determinados aspectos, n es cero. En otros aspectos, n es 1, 2, 3 o 4. En un aspecto, n es 1. En otro aspecto, n es 2. En otro aspecto, n es 3. Y en otro aspecto, n es 4.

En algunos aspectos, R^4 se selecciona entre:



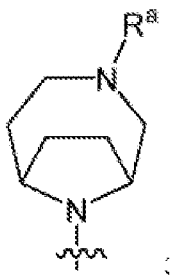
En algunos aspectos, R^4 se selecciona entre:



R^6 es un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de cinco a diez miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno, en donde el anillo contiene de cero a tres dobles enlaces y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , halo, haloalcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 e hidroxilo.

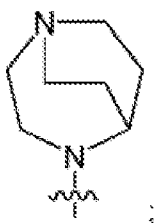
En algunos aspectos, R^2 y R^3 son cada uno halo. En algunos aspectos, R^2 es cloro y R^3 es flúor. En algunos aspectos, R^2 es hidrógeno y R^3 es flúor.

En algunos aspectos, R^4 es



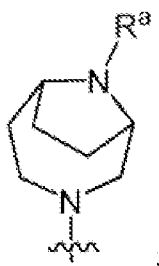
en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

5 En algunos aspectos, R^4 es



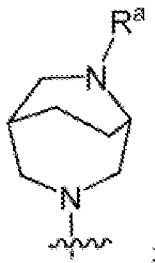
en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

10 En algunos aspectos, R^4 es



15 en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

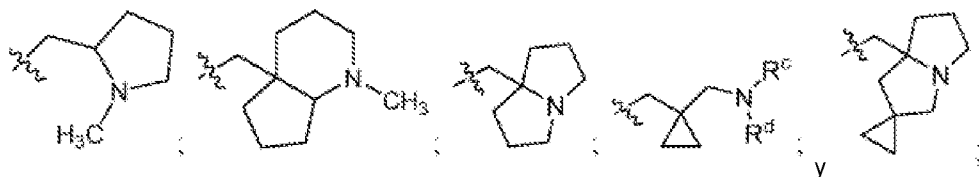
En algunos aspectos, R^4 es



20 en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

En algunos aspectos, R^5 es $-(\text{alquil } C_1-C_3)-R^6$.

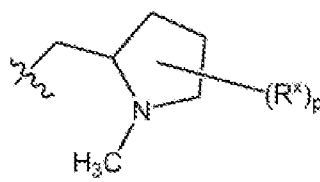
25 En algunos aspectos, R^5 se selecciona entre:



en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

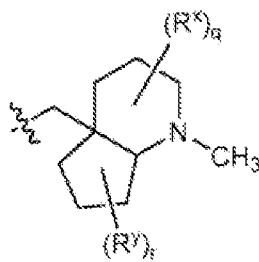
5

En algunos aspectos, R⁵ es



10 en donde p es 0, 1 o 2; y en donde cada R^x se selecciona independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

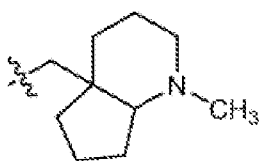
En algunos aspectos, R⁵ es



15

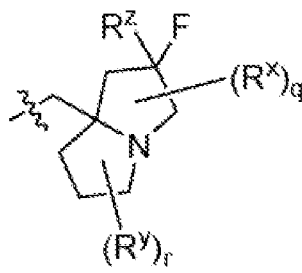
en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

20 En algunos aspectos, R⁵ es



En algunos aspectos, R⁵ es

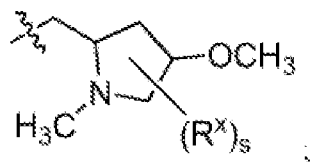
25



en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre

alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi; y en donde R^z es hidrógeno o flúor.

En algunos aspectos, R⁵ es



5

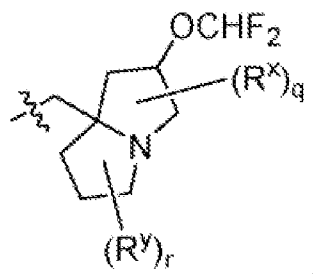
en donde s es 0 o 1; y en donde R^x se selecciona entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

En algunos aspectos, R⁵ es

10



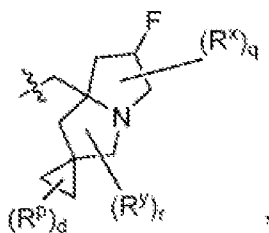
En algunos aspectos, R⁵ es



15

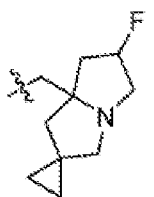
en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

20 En algunos aspectos, R⁵ es



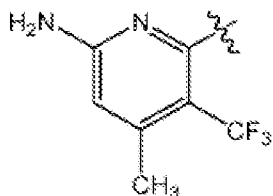
25 en donde q, r, y d son cada uno independiente 0 o 1; y en donde R^x, R^y, y R^p se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

En algunos aspectos, R⁵ es

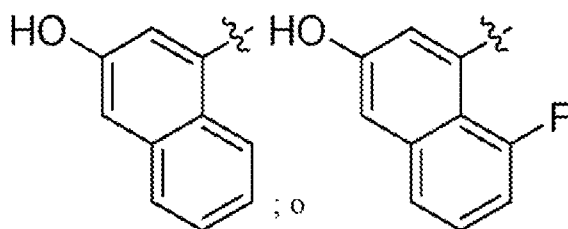


En algunos aspectos, R^1 es naftilo, en donde el naftilo está sustituido con un grupo hidroxilo y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alquilo C_1-C_3 , alquinilo C_2-C_4 y halo.

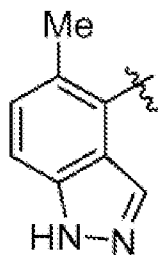
5 En algunos aspectos, R^1 es



10 En algunos aspectos, R^1 es

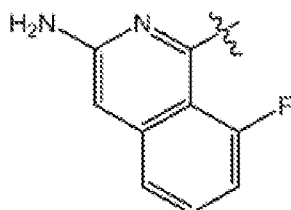


En algunos aspectos, R^1 es



15

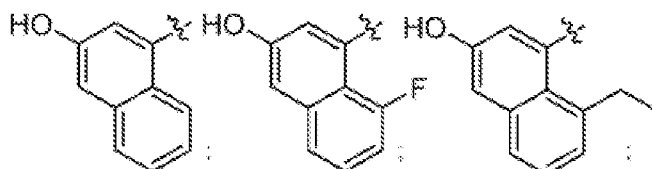
En algunos aspectos, R^1 es

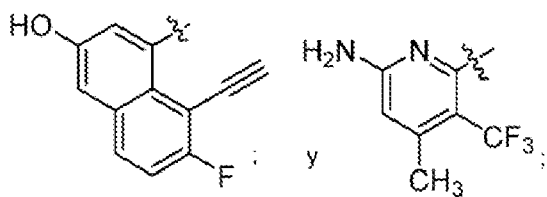


20

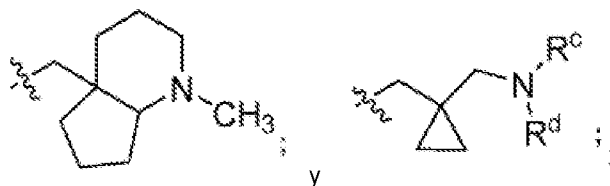
En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es flúor;
 R^1 se selecciona entre





5 y
R⁵ se selecciona entre

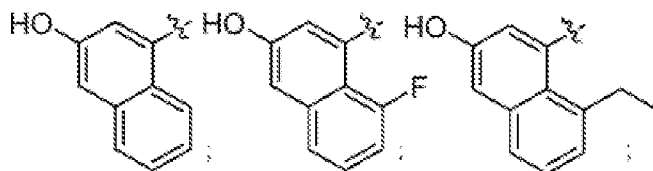


en donde

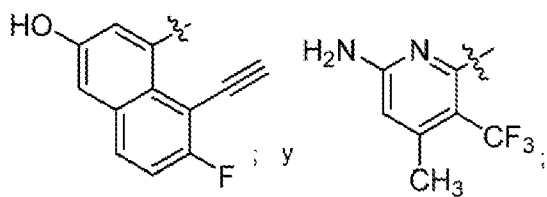
10  denota el punto de unión al resto de la molécula original.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 R² es cloro;
R³ es flúor;
R¹ se selecciona entre

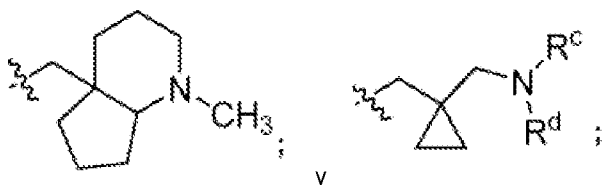


20



25 y
R⁵ se selecciona entre

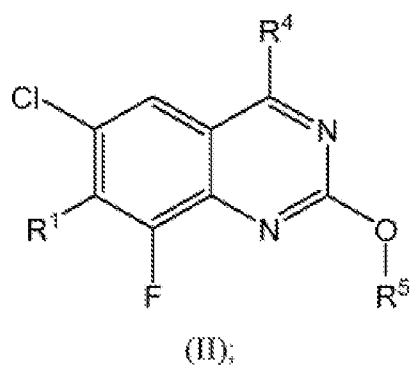
25



en donde

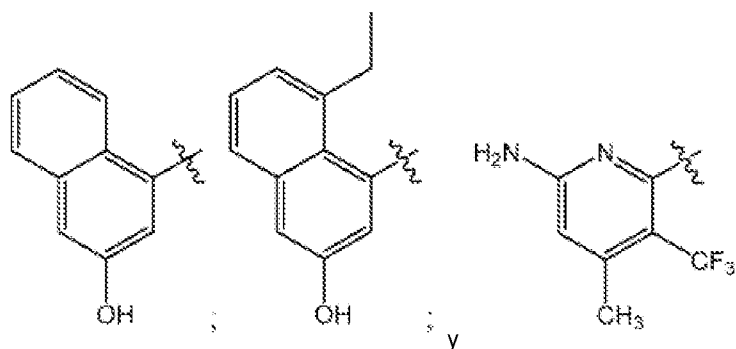
30  denota el punto de unión al resto de la molécula original.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

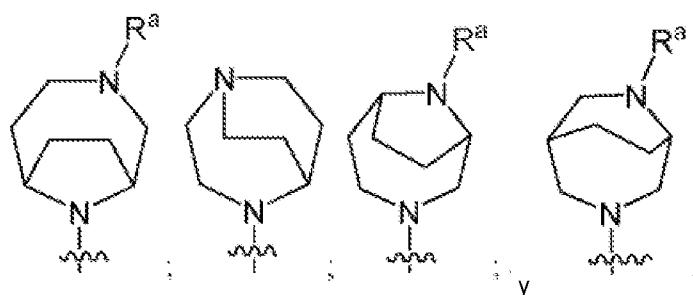
5 R¹ se selecciona entre



en donde denota el punto de unión al resto de la molécula original;

10

R⁴ se selecciona entre:



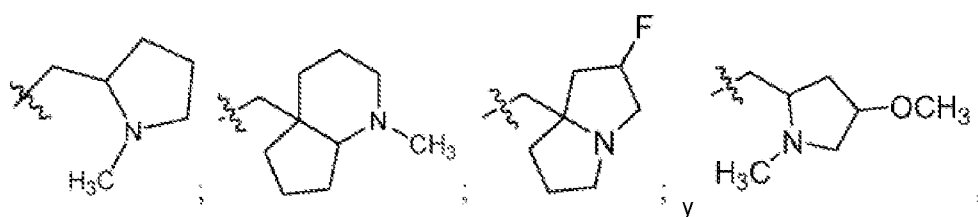
15 en donde

Rᵃ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y

denota el punto de unión al resto de la molécula original; y

R⁵ se selecciona entre:

20



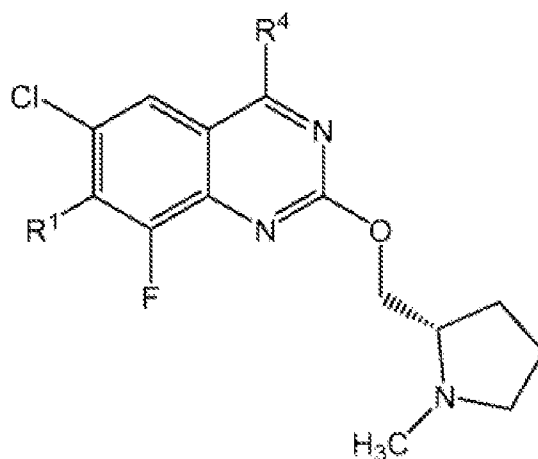
en donde



denota el punto de unión al resto de la molécula original.

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIa):

5

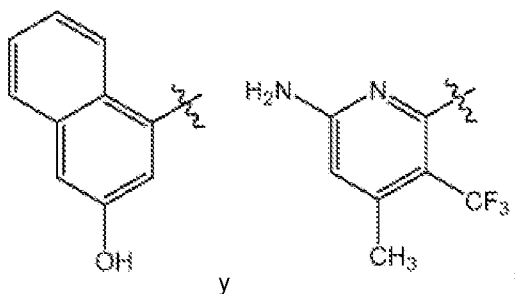


(IIa);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

R¹ se selecciona entre



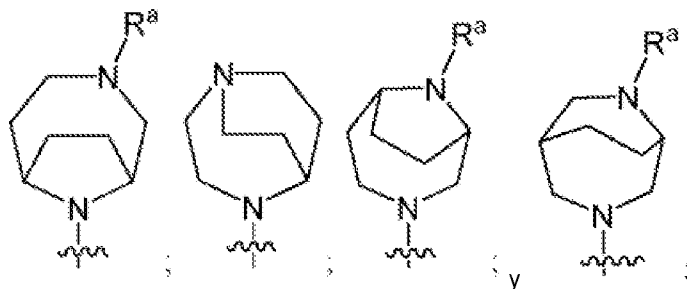
y



en donde denota el punto de unión al resto de la molécula original; y

15

R⁴ se selecciona entre:



en donde

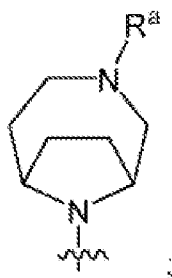
20

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y



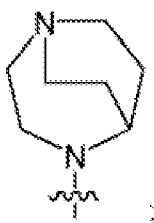
denota el punto de unión al resto de la molécula original.

En algunos aspectos, R⁴ es



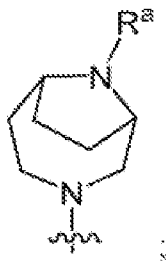
5 en donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunos aspectos, R⁴ es



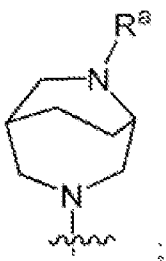
10 en donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunos aspectos, R⁴ es



15 en donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

En algunos aspectos, R⁴ es



en donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

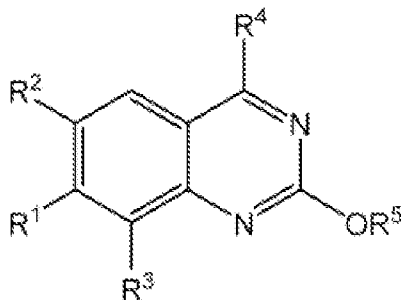
25 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un atropisómero de un compuesto de cualquiera de los aspectos anteriores. En determinadas realizaciones, el compuesto es un atropisómero estable tal como se describe en el presente documento.

30 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) o (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una forma farmacéutica oral que comprende un compuesto de fórmula (I), (II) o (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En determinados aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento del cáncer que expresa la mutación KRAS G12D:



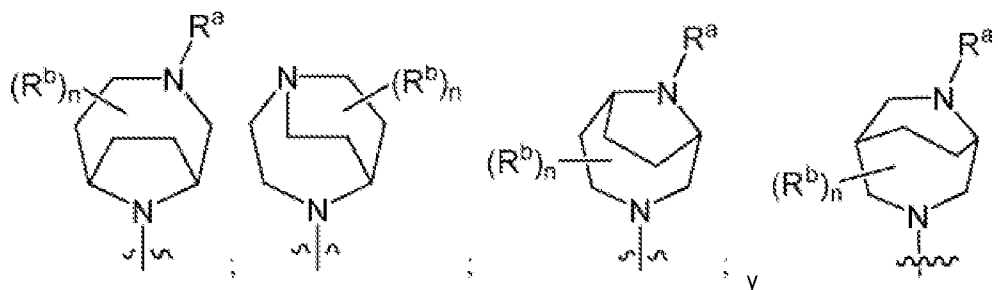
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, amino, aminoalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxilo e hidroxialquilo C₁-C₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, ciano, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo;

R⁴ se selecciona entre:



en donde

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^b se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halo e hidroxilo; o, como alternativa, dos grupos R^b geminales, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

denota el punto de unión al resto de la molécula original;

R⁵ es -(alquil C₁-C₃)-R⁶ o -(alquil C₁-C₆)NR^cR^d, en donde R⁶ se selecciona entre:

un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con NR^cR^d(alquilo C₁-C₃); y

un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de cinco a diez miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno, en donde el anillo contiene de cero a tres dobles enlaces y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo; en donde

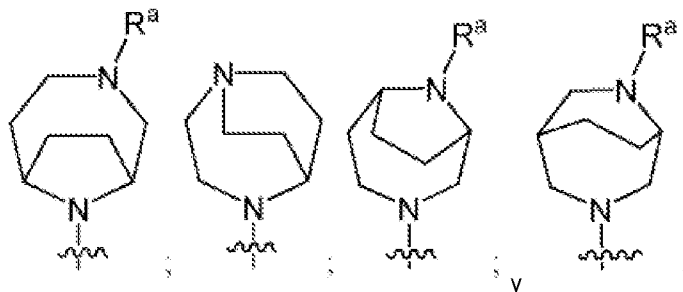
R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cinco a diez miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, bencilo, halo, haloalquilo C₁-C₃, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, y oxo; o

uno de R^c y R^d se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃ y el otro se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-

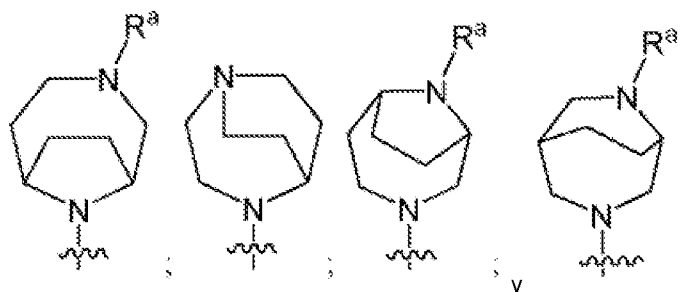
C₃, alcoxi C₁-C₃-carbonilo y alquil C₁-C₃-carbonilo. En determinados aspectos, n es cero. En otros aspectos, n es 1, 2, 3 o 4. En un aspecto, n es 1. En otro aspecto, n es 2. En otro aspecto, n es 3. Y en otro aspecto, n es 4.

En algunos aspectos del método, R⁴ se selecciona entre

5



En algunos aspectos del método, R⁴ se selecciona entre:



10

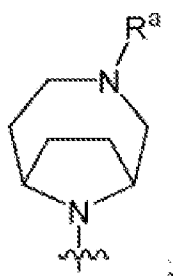
y
R⁶ es un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de cinco a diez miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno, en donde el anillo contiene de cero a tres dobles enlaces y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

15

En algunos aspectos del método, R² y R³ son cada uno halo. En algunos aspectos, R² es cloro y R³ es flúor. En algunos aspectos del método, R² es hidrógeno y R³ es flúor.

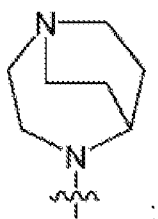
20

En algunos aspectos del método, R⁴ es



25 en donde R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

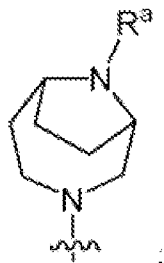
En algunos aspectos del método, R⁴ es



en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

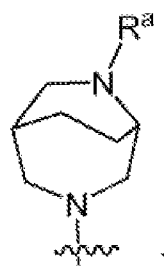
En algunos aspectos del método, R^4 es

5



en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

10 En algunos aspectos del método, R^4 es

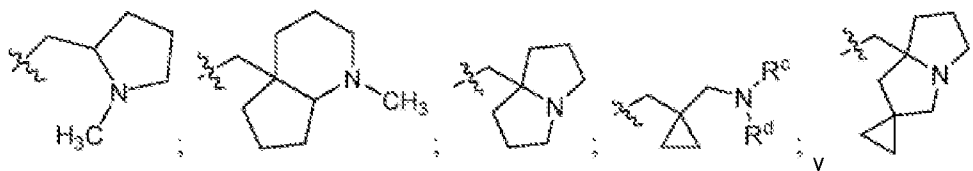


en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .

15

En algunos aspectos del método, R^5 es $-(\text{alquil } C_1-C_3)-R^6$.

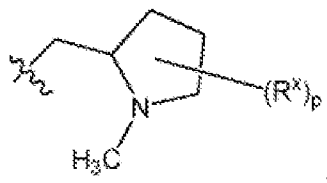
En algunos aspectos del método, R^5 se selecciona entre:



20

en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxilo.

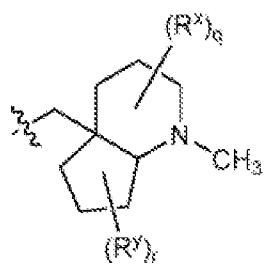
25 En algunos aspectos del método, R^5 es



en donde p es 0, 1 o 2; y en donde cada R^x se selecciona independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxilo.

30

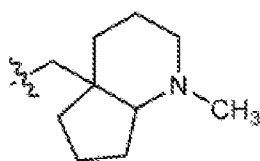
En algunos aspectos del método, R^5 es



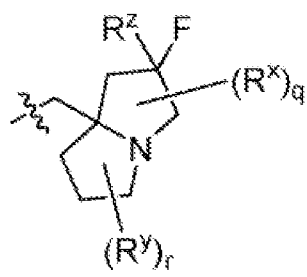
en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

5

En algunos aspectos del método, R⁵ es



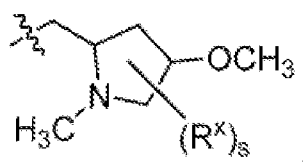
10 En algunos aspectos del método, R⁵ es



en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi; y en donde R^z es hidrógeno o flúor.

15

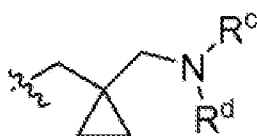
En algunos aspectos del método, R⁵ es



20

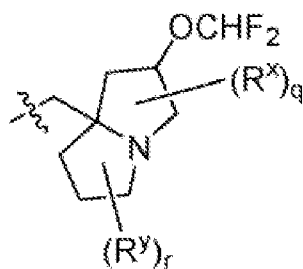
en donde s es 0 o 1; y en donde R^x se selecciona entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi.

En algunos aspectos del método, R⁵ es



25

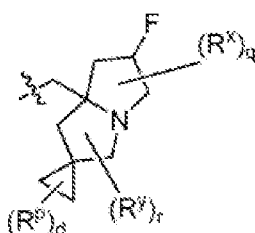
En algunos aspectos del método, R⁵ es



en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo.

5

En algunos aspectos del método, R^5 es



10 en donde q, r, y d son cada uno independiente 0 o 1; y en donde R^x , R^y , y R^p se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo.

En algunos aspectos del método, R^5 es

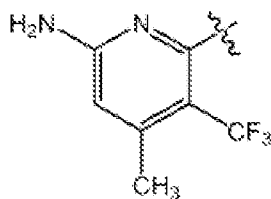


15

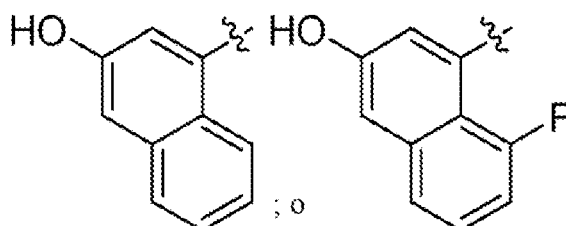
En algunos aspectos del método, R^1 es naftilo, en donde el naftilo está sustituido con un grupo hidroxilo y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₄ y halo.

20

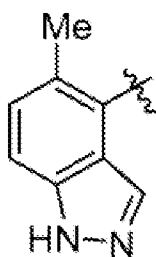
En algunos aspectos del método, R^1 es



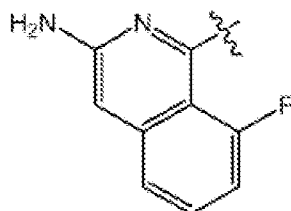
25 En algunos aspectos del método, R^1 es



En algunos aspectos del método, R¹ es

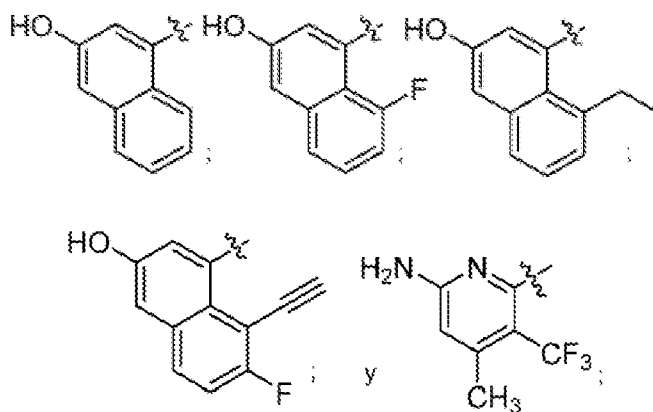


5 En algunos aspectos del método, R¹ es



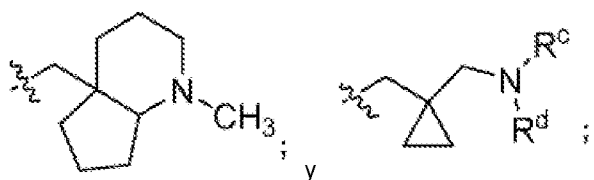
En algunos aspectos del método, R² es hidrógeno; R³ es flúor; R¹ se selecciona entre

10



15 y

R⁵ se selecciona entre



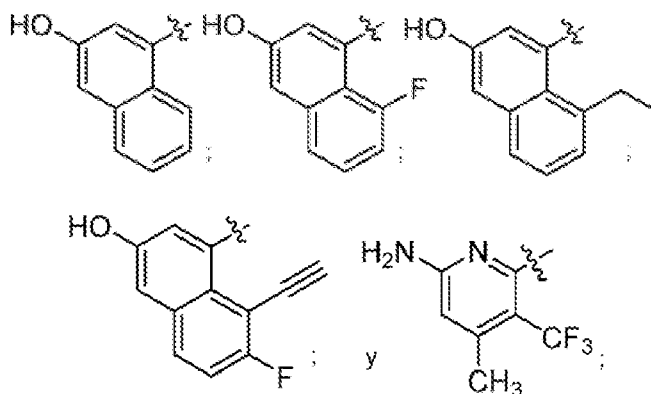
20

en donde

 denota el punto de unión al resto de la molécula original.

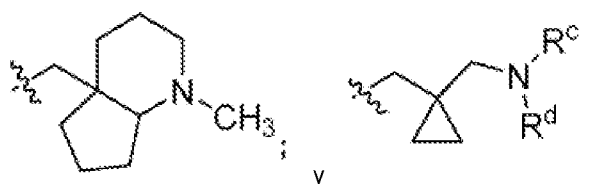
En algunos aspectos del método, R² es cloro; R³ es flúor; R¹ se selecciona entre

25



5 y

R⁵ se selecciona entre



10

en donde

denota el punto de unión al resto de la molécula original.

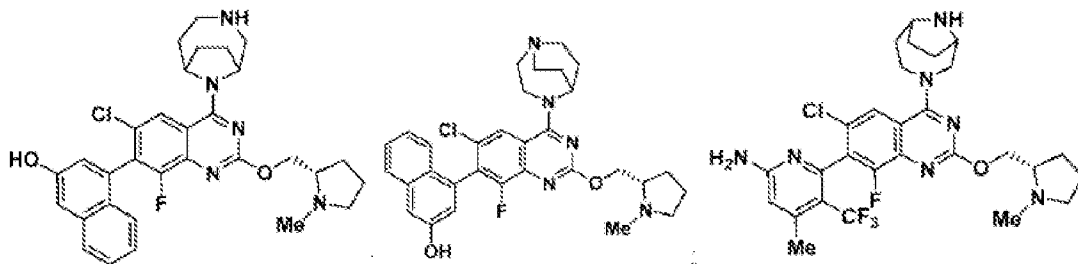
15 En algunos aspectos del método, el compuesto es un atropisómero de un compuesto de cualquiera de los aspectos anteriores. En determinadas realizaciones, el compuesto es un atropisómero estable tal como se describe en el presente documento.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la actividad de KRAS G12D en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento. En un aspecto, el contacto se realiza *in vitro*. En una realización, el contacto se realiza *in vivo*.

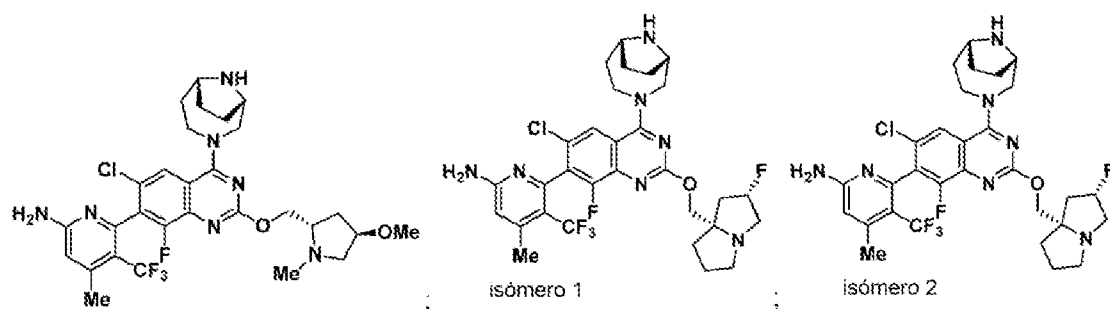
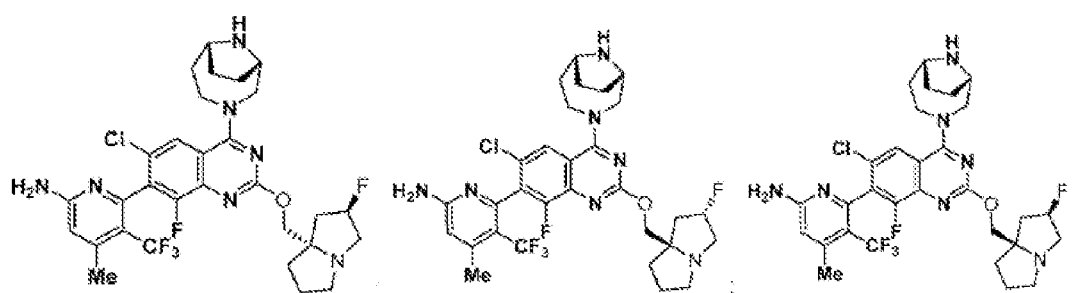
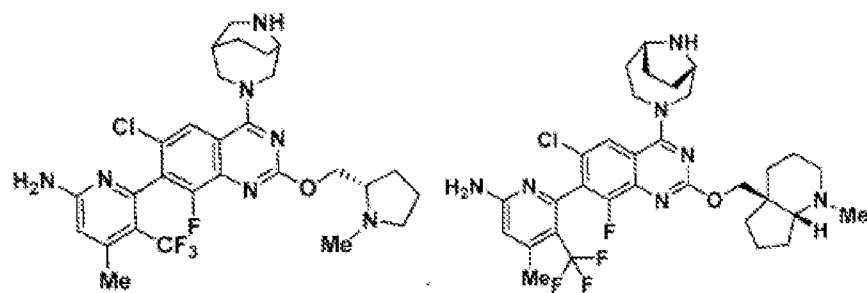
25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo como se define en el presente documento, para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado a KRAS G12D.

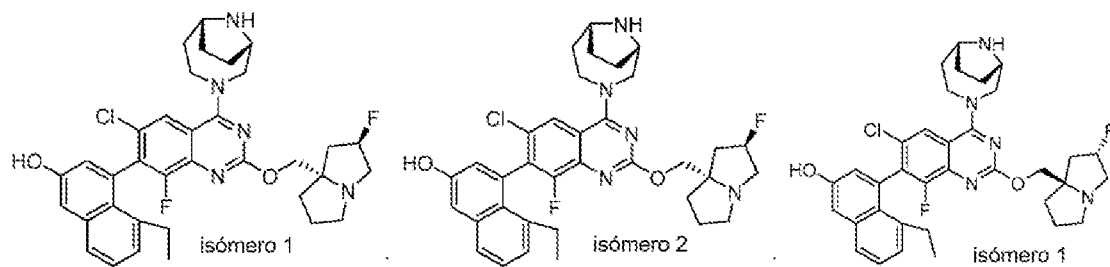
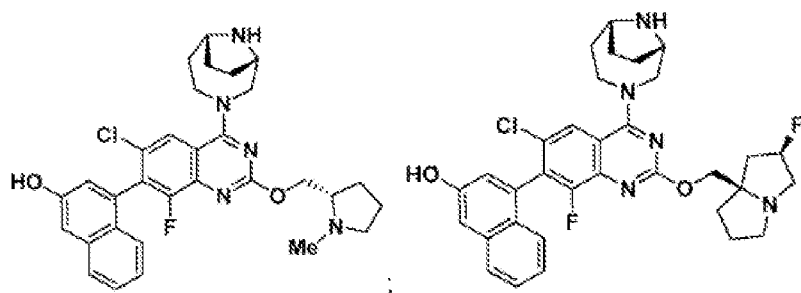
En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre:



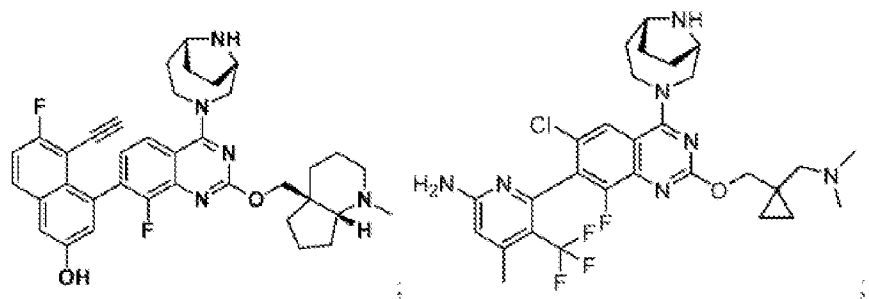
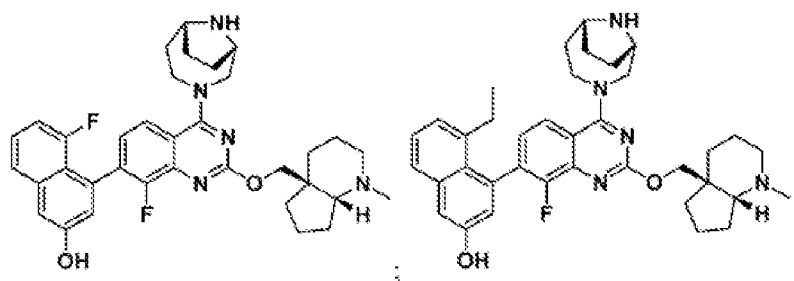
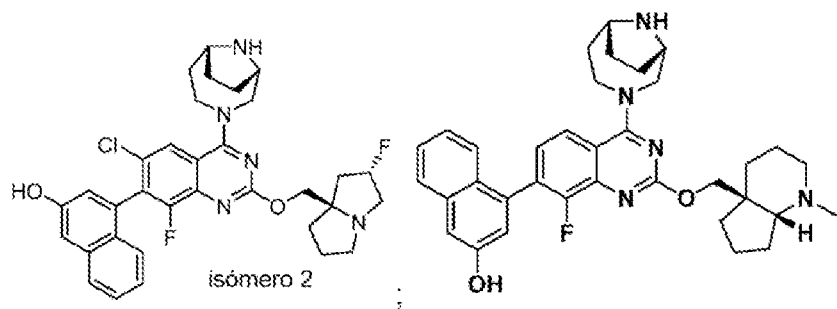
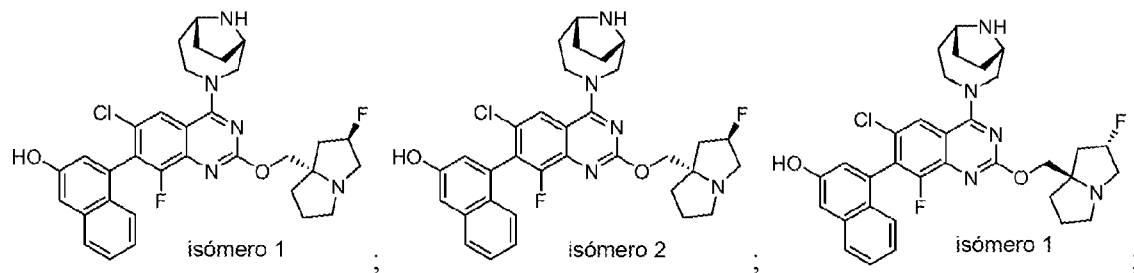
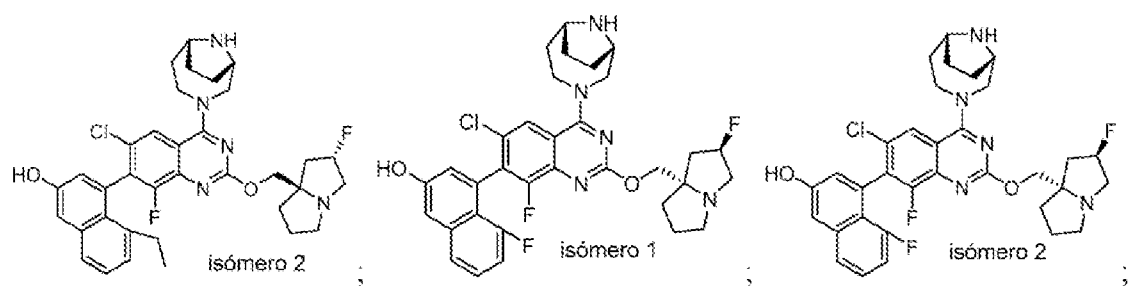
35

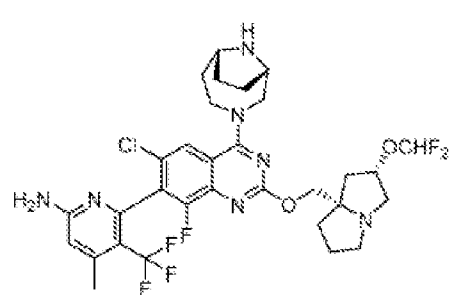
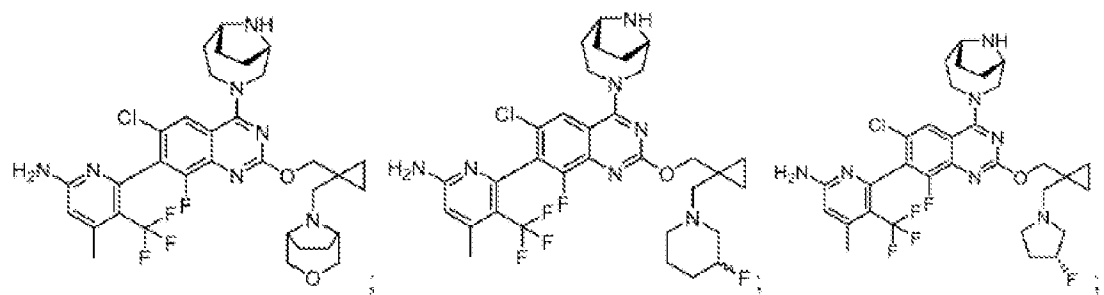


5

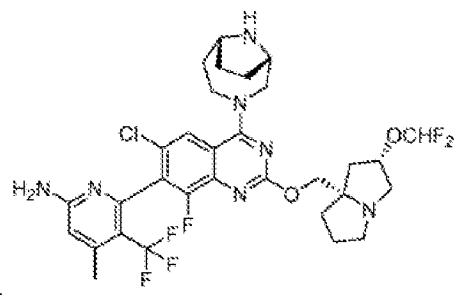


10

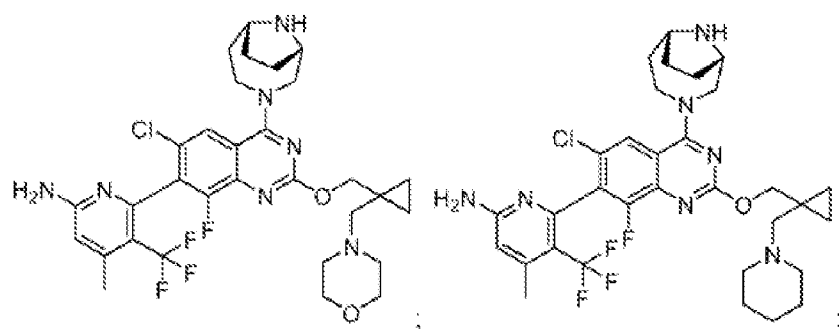




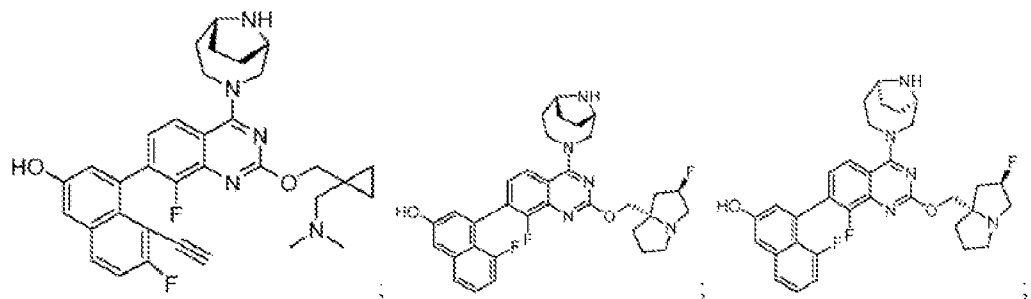
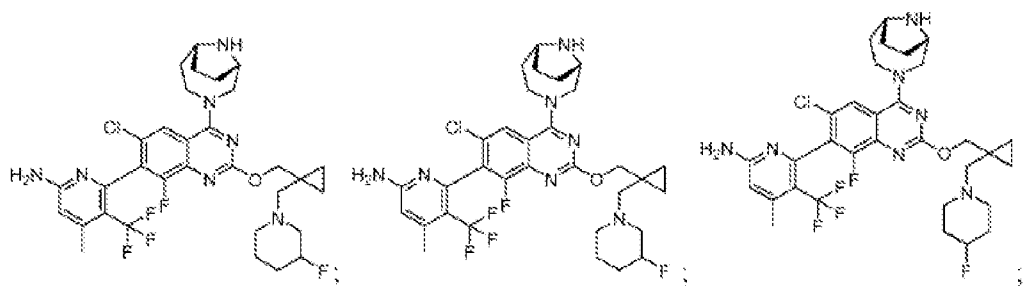
isómero 1;



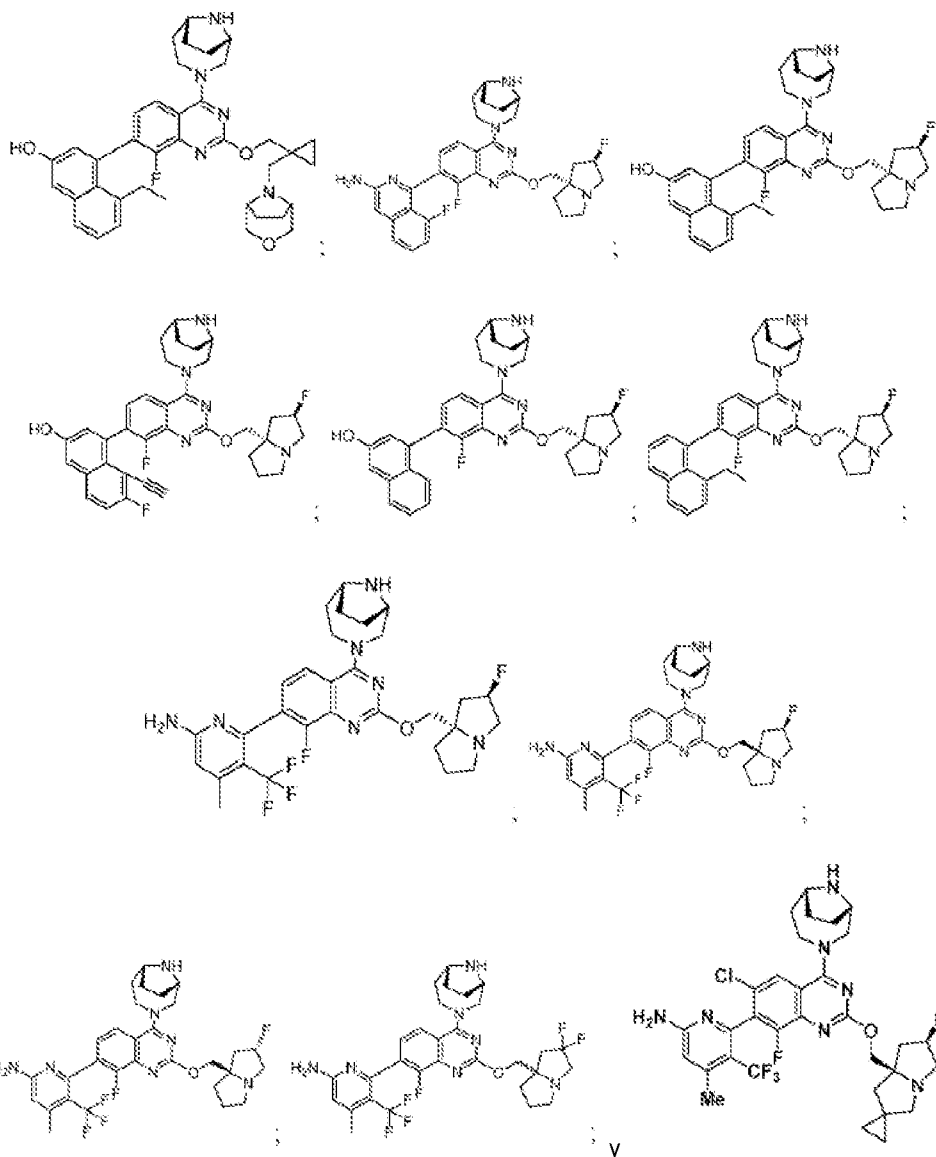
isómero 2;



5



10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre

4-(6-cloro-4-{3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-9-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol;

4-(6-cloro-4-{1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol;

6-(6-cloro-4-{3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

6-(6-cloro-4-{3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

6-(2-[(4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

6-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

6-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-

- 8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 5 6-(2-[(2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(2S,4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 10 6-(2-[(2S,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 6-(2-[(2S,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, Isómero 1;
- 15 6-(2-[(2S,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, Isómero 2;
- 4-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-7-il}naftalen-2-ol;
- 20 4-(2-[(2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;
- 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
- 25 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol, Isómero 1;
- 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol, Isómero 2;
- 30 4-(2-[(2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol, Isómero 1;
- 4-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
- 35 4-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol, Isómero 1;
- 4-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol, Isómero 2;
- 40 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
- 45 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol, Isómero 1;
- 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol, Isómero 2;
- 50 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;
- 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol, Isómero 1;
- 55 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol, Isómero 2;
- 60 4-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;
- 4-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol, Isómero 1;
- 65 4-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;

- 8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol, Isómero 2;
- 5 4-(2-[(4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;
- 4-(2-[(4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
- 10 4-(2-[(4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
- 4-(2-[(4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol;
- 15 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-[(1-{(dimetilamino)metil}ciclopropil)metoxi]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 20 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-fluoropiperidin-1-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 25 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 6-(2-[(2S,7aS)-2-(difluorometoxi)-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, isómero 1;
- 30 6-(2-[(2S,7aS)-2-(difluorometoxi)-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, isómero 2;
- 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(morfolin-4-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 35 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(piperidin-1-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-fluoropiperidin-1-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 40 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-fluoropiperidin-1-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(4-fluoropiperidin-1-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
- 45 4-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-[(1-{(dimetilamino)metil}ciclopropil)metoxi]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol;
- 50 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
- 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1R,6S)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
- 55 4-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil}ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
- 1-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-8-fluoroisoquinolin-3-amina;
- 60 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
- 65 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-

fluoroquinazolin-7-il)-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol;

4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;

2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-7-(8-etilnaftalen-1-il)-8-fluoroquinazolina;

4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;

6-(2-[(2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

6-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

6-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-[(2,2-difluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il}-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina; y

6-(2-[(6'R,7'aR)-6'-fluoro-hexahidroespiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7'a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en cualquiera de los aspectos anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de los aspectos anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar el cáncer.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de los aspectos anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar un cáncer susceptible a la inhibición de KRAS G12D.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de los aspectos anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar un cáncer que expresa la inhibición de KRAS G12D.

Descripción detallada

Salvo que se indique lo contrario, se supone que cualquier átomo con una valencia no satisfecha tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Las formas en singular "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "o" es una disyunción lógica (es decir, y/o) y no indica una disyunción exclusiva a menos que se indique expresamente tal como con los términos "cualquiera", "salvo que", "como alternativa", y palabras de efecto similar.

Como se usa en el presente documento, la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a al menos un compuesto, o a al menos una sal del compuesto, o a una combinación de los mismos. Por ejemplo, "un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" incluye, pero sin limitación, un compuesto de fórmula (I), dos compuestos de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (I) y una o más sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) y dos o más sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I).

La expresión "alqueno C₂-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono y un doble enlace.

La expresión "alcoxi C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ unido al resto de la molécula original a través de un átomo de oxígeno.

La expresión "alcoxycarbonilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₃ unido

al resto de la molécula original a través de un grupo carbonilo.

La expresión "alquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a tres átomos de carbono.

5 La expresión "alquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a tres átomos de carbono.

10 La expresión "alquilcarbonilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ unido al resto de la molécula original a través de un grupo carbonilo.

La expresión "alquinilo C₂-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono y un triple enlace.

15 El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH₂.

La expresión "aminoalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto de la molécula original a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo o a un sistema bicíclico de anillos condensados en donde uno o los dos anillos es un grupo fenilo. Los sistemas bicíclicos de anillos condensados consisten en un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente divulgación pueden unirse al resto de la molécula original a través de cualquier átomo de carbono sustituible dentro del grupo. Ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

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

30 La expresión "cicloalquilo C₃-C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, saturado, que tiene tres o cuatro átomos de carbono y cero heteroátomos.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.

35 La expresión "haloalcoxi C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo C₁-C₃ unido al resto molecular original a través de un átomo de oxígeno.

La expresión "haloalquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno.

40 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros donde al menos un átomo se selecciona entre N, O y S y los átomos restantes son carbono. El término "heteroarilo" también incluye sistemas bicíclicos donde un anillo heteroarilo está condensado con un anillo aromático o no aromático de cuatro a seis miembros que contiene cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; y sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado a un anillo aromático o no aromático de cuatro a seis miembros que contiene cero, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S. Los grupos heteroarilo están unidos al resto de la molécula original a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en el grupo. Ejemplos representativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, aloxazina, benzo[1,2-d:4,5-d']bistiazol, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purina, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, tiadiazolilo y triazinilo.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a OH.

55 El término "hidroxialquilo C₁-C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto de la molécula original a través de un grupo alquilo C₁-C₃.

60 Un aspecto adicional de la divulgación es el uso de los compuestos divulgados como ligandos radiomarcados para el desarrollo de ensayos de unión a ligandos o para la monitorización *in vivo* de la adsorción, el metabolismo, la distribución, la unión o la ocupación de receptores o la disposición del compuesto. Por ejemplo, un compuesto macrocíclico descrito en el presente documento se puede preparar usando un isótopo radiactivo y el compuesto radiomarcado resultante se puede usar para desarrollar un ensayo de unión o para estudios de metabolismo. Como alternativa, y para el mismo fin, un compuesto descrito en el presente documento puede convertirse en una forma radiomarcada mediante tritización catalítica usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

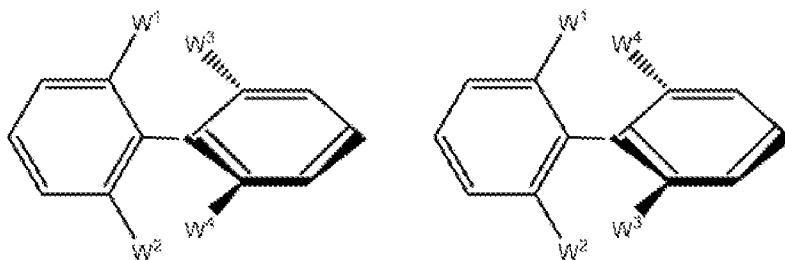
65 Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir como atropisómeros. El término "atropisómeros"

se refiere a estereoisómeros conformacionales que tienen lugar cuando la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula se evita o se ralentiza en gran medida, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo son asimétricos (es decir, la actividad óptica se produce sin requerir un centro de carbono asimétrico o estereocentro). Cuando la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo es suficientemente alta y la interconversión entre las conformaciones es lo suficiente lenta, se puede permitir la separación y el aislamiento de las especies isoméricas. Los atropisómeros son enantiómeros (o epímeros) sin un solo átomo asimétrico.

Los atropisómeros pueden considerarse estables si la barrera a la interconversión es lo suficientemente alta como para permitir que los atropisómeros experimenten poca o ninguna interconversión a temperatura ambiente durante al menos una semana. En algunos aspectos, los atropisómeros experimentan poca o ninguna interconversión a temperatura ambiente durante al menos un año. En algunos aspectos, un compuesto atropisomérico de la divulgación no experimenta más de aproximadamente un 5 % de interconversión a su atropisómero opuesto a temperatura ambiente durante una semana cuando el compuesto atropisomérico está en forma sustancialmente pura, que suele ser un estado sólido. En algunos aspectos, un compuesto atropisomérico de la divulgación no experimenta más de aproximadamente un 5 % de interconversión a su atropisómero opuesto a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante un año. En algunos aspectos, los compuestos atropisoméricos de la divulgación son lo suficientemente estables como para no experimentar más de aproximadamente un 5 % de interconversión en una formulación farmacéutica acuosa mantenida a 0 °C durante al menos una semana. Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos los atropisómeros posibles, que incluyen las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas epiméricas, formas ópticamente puras de atropisómeros individuales y mezclas intermedias.

La barrera de energía para la racemización térmica de los atropisómeros se puede determinar por el impedimento estérico para la rotación libre de uno o más enlaces de los que forman un eje quiral. Determinados compuestos biarilo exhiben atropisomerismo cuando la rotación alrededor de un enlace interanular que carece de simetría C₂ está restringido. La barrera de energía libre para la isomerización (enantiomerización) es una medida de la estabilidad del enlace interanular con respecto a la rotación. La excitación óptica y térmica pueden promover la racemización de dichos isómeros, dependiendo de factores electrónicos y estéricos.

Los compuestos biarílicos ortosustituídos pueden presentar este tipo de isomería conformacional, rotacional. Estos biarilos son atropisómeros enantioméricos, quirales donde el enlace interanular carbono-carbono sp²-sp², entre los anillos de arilo, tiene una barrera de energía suficientemente alta como para impedir la rotación libre, y donde los sustituyentes W¹ ≠ W³ y W² ≠ W⁴ hacen que la molécula sea asimétrica.



La interacción estérica entre W¹:W³, W¹:W⁴, y/o W²:W⁴, W²:W³ es lo suficientemente grande como para que la conformación planar sea un máximo de energía. Dos enantiómeros no planos, axialmente quirales, existen como atropisómeros, cuando su interconversión es suficientemente lenta de modo que se puedan aislar entre sí. Las líneas en negrita y las líneas discontinuas en las figuras mostradas anteriormente indican los restos, o porciones de la molécula, que están estéricamente restringidos debido a la barrera de energía rotacional. Los restos en negrita existen ortogonalmente por encima del plano de la página y los restos con línea discontinua existen ortogonalmente por debajo del plano de la página. La parte "plana" de la molécula (el anillo izquierdo en cada uno de los dos biarilos representados) está en el plano de la página.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que conserva la actividad biológica deseada del compuesto original y que no produce ningún efecto toxicológico no deseado (véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)). Las sales pueden obtenerse durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado una función de base libre del compuesto con un ácido adecuado o haciendo reaccionar un grupo ácido del compuesto con una base adecuada. Las sales de adición de ácidos incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y similares. Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de metales

alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, así como de aminas orgánicas no tóxicas, tales como N,N'-dibenciletilendiamina, N-metilglucamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaína y similares.

5 Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica, que contiene uno o una combinación de los compuestos descritos en la presente divulgación, formulado junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden administrarse en terapia de combinación, es decir, combinadas con otros agentes, como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que sean fisiológicamente compatibles. En algunos aspectos, el vehículo es adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión). Dependiendo de la vía de administración, el principio activo puede estar recubierto con un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que puedan inactivar el compuesto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden administrarse a través de una o más vías de administración usando uno o más de una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Como apreciará el experto en la materia, la vía y/o el modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En algunos aspectos, las vías de administración para los compuestos de la divulgación incluyen la intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal u otras vías de administración parenterales, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La expresión "administración parenteral", como se utiliza en el presente documento, significa modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, normalmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal e infusión.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del principio activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de una esterilización por microfiltración. Generalmente, se preparan dispersiones mediante la incorporación del principio activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos de preparación son secado a presión reducida y criodesecación (liofilización), que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir una solución de los mismos previamente esterilizada por filtración.

Ejemplos de vehículos acuosos o no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones farmacéuticas de la divulgación. También se pueden incorporar principios activos complementarios en las composiciones.

Normalmente las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución o como un líquido con estructura ordenada adecuado a la alta concentración de fármaco. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Se puede conseguir una absorción prolongada de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Como alternativa, los compuestos de la divulgación pueden administrarse a través de una vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, por vía intranasal, por vía oral, por vía vaginal,

por vía rectal, por vía sublingual o por vía tópica.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, suministrarse por vía oral mediante cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Preparaciones orales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral. Para proporcionar preparaciones farmacéuticamente de sabor agradable, una composición farmacéutica de acuerdo con la divulgación puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico adecuado para la fabricación de comprimidos.

Una suspensión acuosa se puede preparar, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileño con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecatileno-oxietanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilén sorbitán. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tales como, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo y *n*-propilo; al menos un agente colorante; al menos un agente aromatizante; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite de coco; o en aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura y alcohol cetílico. Para proporcionar una suspensión oleosa de sabor agradable, puede añadirse al menos uno de los agentes edulcorantes descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente aromatizante a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisól butilado y alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un agente dispersante y/o humectante, al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes de dispersión, agentes humectantes y agentes de suspensión ya se han descrito anteriormente. Conservantes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. De manera adicional, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protegerán al compuesto frente a la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Polímeros biodegradables, biocompatibles se pueden usar, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos de preparación de dichas formulaciones están patentados o son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1978).

Las composiciones terapéuticas pueden administrarse con dispositivos médicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en un aspecto, una composición terapéutica de la divulgación puede administrarse con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, tales como los dispositivos desvelados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.399.163, 5.383.851, 5.312.335, 5.064.413, 4.941.880, 4.790.824 o 4.596.556. Ejemplos de implantes y módulos bien conocidos útiles en la presente divulgación incluyen: la Patente de EE. UU. N.º 4.487.603, que divulga una bomba de microinfusión implantable para dispensar un medicamento a una velocidad controlada; la Patente de EE. UU. N.º 4.486.194, que divulga un dispositivo terapéutico para administrar medicamentos a través de la piel; la Patente de EE. UU. N.º 4.447.233, que divulga una bomba de infusión de medicamentos para administrar un medicamento a una velocidad de infusión precisa; la Patente de EE. UU. N.º 4.447.224, que divulga un aparato de infusión implantable de

flujo variable para la administración continua de fármacos; la Patente de EE. UU. N.º 4.439.196, que divulga un sistema de administración osmótica de fármacos que tiene compartimentos multicámara; y la Patente de EE. UU. N.º 4.475.196, que divulga un sistema de administración osmótica de fármacos. Muchos otros de estos implantes, sistemas de administración y módulos son conocidos por los expertos en la técnica.

En determinados aspectos, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía parenteral, es decir, mediante inyección, incluyendo, sin limitación, la inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal y/o infusión.

En algunos aspectos, el compuesto de la presente divulgación puede administrarse por vía oral, es decir, a través de una cápsula de gelatina, comprimido, cápsula dura o blanda, o una cápsula líquida.

Uso de inhibidores de KRAS/Métodos de tratamiento

Cualquier referencia a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal en el presente documento sólo forma parte de la invención reivindicada en la medida en que los compuestos reivindicados se utilicen en dichos métodos. La administración de un agente terapéutico descrito en el presente documento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de agente terapéutico. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere, sin limitación, a una cantidad de un agente terapéutico para tratar una afección tratable mediante la administración de una composición que comprende los inhibidores de KRAS descritos en el presente documento. Esa cantidad es la cantidad suficiente para exhibir un efecto terapéutico o mejorador detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo y sin limitación, el tratamiento de las afecciones enumeradas en el presente documento. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del tamaño y la salud del sujeto, la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar, las recomendaciones del médico responsable y los productos terapéuticos o la combinación de productos terapéuticos seleccionados para la administración.

Para la administración de los compuestos descritos en el presente documento, la dosis varía de aproximadamente 0,0001 a 100 mg/kg, y más habitualmente de 0,01 a 40 mg/kg, del peso corporal del hospedador. Un régimen de tratamiento ilustrativo implica la administración una vez al día, dos veces por semana, tres veces por semana, semanalmente, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez al mes, una vez cada 3 meses o una vez cada tres a 6 meses.

Los compuestos divulgados inhiben fuertemente el crecimiento celular independiente del anclaje y por lo tanto tienen el potencial de inhibir la metástasis tumoral. De acuerdo con ello, en otro aspecto, la divulgación proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, que comprende cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesita.

Las mutaciones Ras que incluyen, pero sin limitación, las mutaciones KRAS, también se han identificado en neoplasias hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan a la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos. De acuerdo con ello, determinados aspectos se refieren a la administración de los compuestos divulgados (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) a un paciente que necesita tratamiento para una neoplasia hematológica. Dichas neoplasias malignas incluyen, pero sin limitación, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos actualmente divulgados se pueden usar para el tratamiento de enfermedades tales como la leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMoA) y/u otras leucemias. En otros aspectos, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma de Hodgkin o linfomas no hodgkinianos.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación KRAS se puede llevar a cabo evaluando la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, o evaluando las características de una presunta proteína mutante de KRAS. La secuencia de las proteínas KRAS humanas de tipo natural es conocida en la técnica.

Los métodos para detectar una mutación KRAS son conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de conformación monocatenario (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación PCR específica de alelo mutante (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligación de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos Taqman, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatrices. En algunos aspectos, las muestras se evalúan para detectar mutaciones de KRAS, incluso mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se utilizan sondas fluorescentes específicas para la mutación de KRAS. Cuando hay una mutación, la sonda se une y se detecta la fluorescencia. En algunos aspectos, la mutación de KRAS se identifica mediante un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, el exón 2 y/o el exón 3) del gen KRAS, por ejemplo. Esta técnica identificará

todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

Los métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS son conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, la detección de un mutante KRAS utilizando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, la electroforesis de proteínas y la inmunoelectrotransferencia, y la secuenciación directa de péptidos.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación de KRAS pueden utilizar una variedad de muestras. En algunos aspectos, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunos aspectos, la muestra se toma de un sujeto que padece un cáncer o un tumor. En algunos aspectos, la muestra es una muestra fresca de tumor/cáncer. En algunos aspectos, la muestra es una muestra congelada de tumor/cáncer. En algunos aspectos, la muestra es una muestra embebida en parafina fijada con formalina. En algunos aspectos, la muestra se procesa hasta obtener un lisado celular. En algunos aspectos, la muestra se procesa a ADN o ARN. La divulgación también se refiere a un método 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 divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato del mismo. En algunos aspectos, dicho método se refiere al tratamiento del cáncer, tal como la leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma corticosuprarrenal infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer cervicouterino, cánceres en la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos crónicos mieloproliferativos, 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, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, insulinoomas, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer epidermoide de cuello con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media, cáncer de boca, síndromes múltiples de neoplasia endocrina, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunos aspectos, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

En determinados aspectos, la divulgación se refiere a métodos para el tratamiento de cánceres de pulmón, y los métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica que los comprende) a un sujeto que lo necesita. En ciertos aspectos, el cáncer de pulmón es un carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), por ejemplo adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células escamosas o carcinoma pulmonar de células grandes. En otros aspectos, el cáncer de pulmón es cáncer pulmonar microcítico. Otros cánceres de pulmón tratables con los compuestos divulgados incluyen, pero sin limitación, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados. Sujetos que pueden ser tratados con compuestos de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, tautómero, hidrato de dichos compuestos, de acuerdo con los métodos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, sujetos a los que se les ha diagnosticado leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma corticosuprarrenal infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer cervicouterino, cánceres en la infancia, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos crónicos mieloproliferativos, 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, estesioblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales

extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores estromales gastrointestinales (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, insulinosomas, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer epidermoide de cuello con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media, cáncer de boca, síndromes múltiples de neoplasia endocrina, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad bucal, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales infantiles, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunos aspectos, los sujetos que son tratados con los compuestos de la divulgación incluyen sujetos a los que se les ha diagnosticado un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis, o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)). La divulgación proporciona además métodos para modular la actividad de una proteína KRAS mutante poniendo en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación. La modulación puede inhibir o activar la actividad proteica. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica poniendo en contacto la proteína KRAS mutante con una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación en solución. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de la proteína KRAS mutante mediante el contacto con una célula, tejido, órgano que expresa la proteína de interés. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica en un sujeto que incluye, pero sin limitación, roedores y mamíferos (por ejemplo, humanos) administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación. En algunos aspectos, el porcentaje de modulación supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o el 90 %. En algunos aspectos, el porcentaje de inhibición supera el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, el 80 % o el 90 %. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS mutante en dicha célula. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir KRAS mutante en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS mutante en dicho tejido. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir KRAS en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS en dicho organismo. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS en dicho animal. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir KRAS, incluyendo en un mamífero, poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS en dicho mamífero. En algunos aspectos, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS en un ser humano poniendo en contacto a dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS en dicho ser humano. La presente divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad mediada por la actividad de KRAS en un sujeto que necesita dicho tratamiento. La divulgación también proporciona métodos para terapias combinadas en las que un agente conocido por modular otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana se utilizan en combinación con un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, tautómero, hidrato o derivado del mismo. En un aspecto, dicha terapia incluye, pero sin limitación, la combinación de uno o más compuestos de la divulgación con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento con radiación.

Actualmente se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos y se pueden usar en combinación con los compuestos de la divulgación. En algunos aspectos, los agentes quimioterapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. En algunos aspectos, el agente quimioterapéutico es un agente de inmunooncología (IO) que puede mejorar, estimular o regular positivamente el sistema inmunológico.

Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con los agentes divulgados en este documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se está tratando. Por ende, en algunas realizaciones, el uno o más compuestos de la divulgación se coadministrarán con otros agentes como se ha descrito anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o por separado. Esta administración en combinación puede

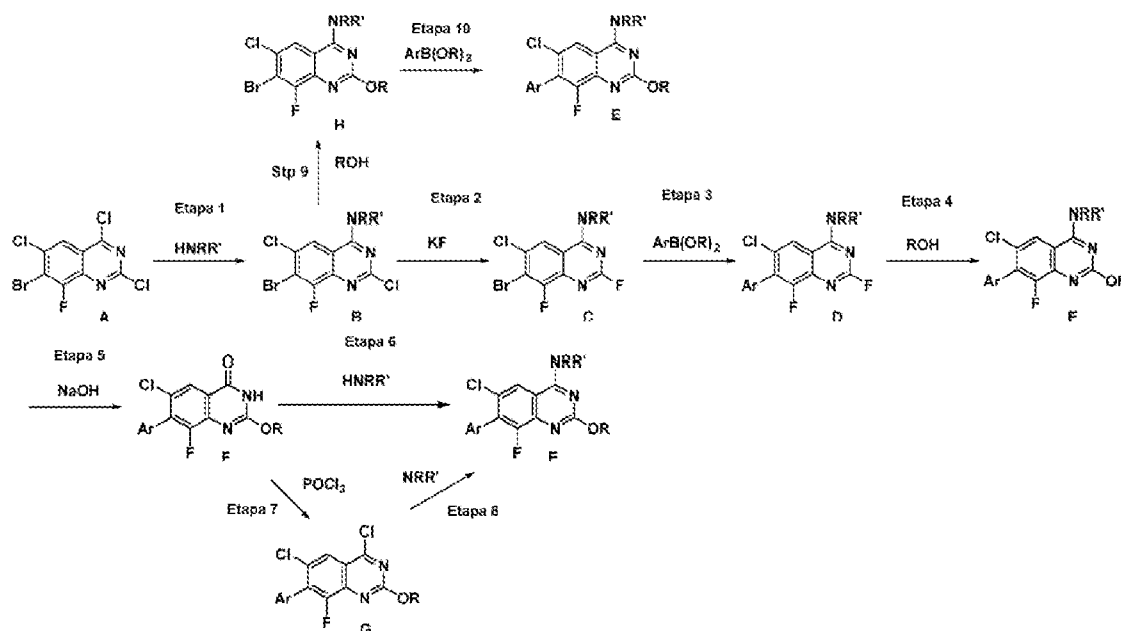
incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma farmacéutica, la administración simultánea en formas farmacéuticas separadas y la administración separada. Esto es, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma farmacéutica y administrarse simultáneamente. Como alternativa, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden administrarse simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente divulgación puede administrarse justo después de cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En algunos aspectos del protocolo de administración por separado, un compuesto de la divulgación y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se administran con unos pocos minutos de diferencia, o con unas horas de diferencia, o con unos días de diferencia.

Los compuestos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, incluidos los que se describen a continuación. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Pueden prepararse otros reactivos e intermedios mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Cualquier variable (por ejemplo, los sustituyentes "R" numerados) usada para describir la síntesis de los compuestos solo pretende ilustrar cómo producir los compuestos y no debe confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes métodos tienen fines ilustrativos.

Síntesis

Esquemas generales

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar como se muestra a continuación y como se describe en los Métodos 1-4.



Método 1: En la etapa 1, el compuesto conocido A (CAS 1698028-11-3) se hace reaccionar con una amina en un disolvente adecuado, tal como THF, con una base, tal como diisopropiletilamina, para proporcionar el compuesto B. En la etapa 2, el tratamiento del compuesto B con fluoruro de potasio en un disolvente tal como dimetilacetamida proporciona el compuesto C. En la etapa 3, el compuesto C se acopla con un ácido o éster arilborónico en condiciones de Suzuki para proporcionar el compuesto D. En la etapa 4, el compuesto D se trata con ROH en presencia de una base en un disolvente tal como THF para proporcionar el compuesto E.

Método 2: El grupo amino del compuesto E puede cambiarse a un grupo amino diferente mediante la siguiente secuencia. En la etapa 5, la hidrólisis básica proporciona el compuesto F. En la etapa 6, la introducción de un sustituyente amina se logra usando un agente de acoplamiento tal como BOP en presencia de una base en un disolvente tal como diclorometano para proporcionar el compuesto E.

Método 3: En la etapa 7, el tratamiento del compuesto H con POCl_3 en presencia de una base proporciona el compuesto G. El tratamiento del compuesto G con una amina apropiada en presencia de una base en un disolvente tal como dimetilacetamida proporciona el compuesto E.

Método 4: En la etapa 9, el tratamiento del compuesto B con un alcohol de fórmula R-OH en presencia de una base proporciona el compuesto H. En la etapa 10, el compuesto H se acopla con un ácido o éster arilborónico en condiciones

de Suzuki para proporcionar el compuesto E. Los grupos protectores tales como Boc, PMB, MOM, etc. pueden introducirse y eliminarse según lo requiera un experto en la técnica y se describen en los Ejemplos. La funcionalización y elaboración de los grupos arilo, NRR' y OR para preparar compuestos de estructura general E se describen en los Ejemplos.

5

Ejemplos

La invención se define además en los siguientes ejemplos.

10 Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan, a continuación, en la sección de ejemplos y en cualquier otro sitio en el presente documento:

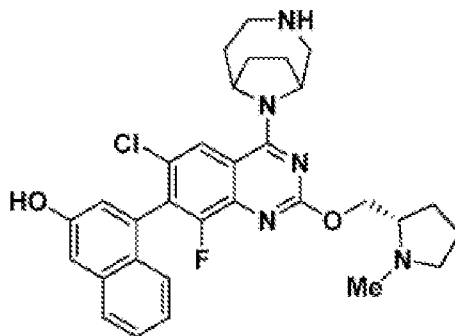
<i>Abreviatura</i>	<i>Nombre completo</i>
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
BOP	(hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio)
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMOCP	2-óxido de 2-cloro-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOH	etanol
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
iPr	isopropilo
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
MeOH	metanol
min	minutos
NIS	N-yodosuccinimida
TA	temperatura ambiente
sat., satd	saturado
TBAF	fluoruro de tetrabutilamoníaco
TBS	t-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TosOH	ácido p-toluenosulfónico
t _R	tiempo de retención

15

Ejemplo 1-1

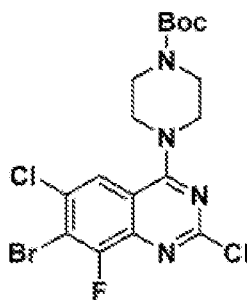
4-(6-cloro-4-{3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-9-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol

5



I-1

Preparación del Intermedio 1A: 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



1A

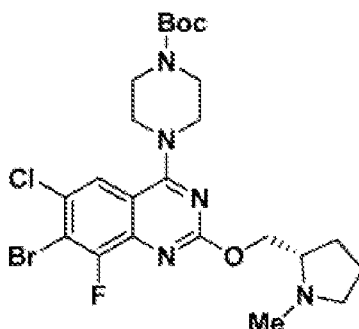
10

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (1 g, 3,03 mmol) y DIPEA (1,32 ml, 7,57 mmol) en THF (15 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,56 g, 3,03 mmol) en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 4:1) para proporcionar 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,33 g, 2,77 mmol, 91,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z* = 481,0 (M+1)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 4H), 3,72 - 3,61 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

15

20

Preparación del Intermedio 1E: (S)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

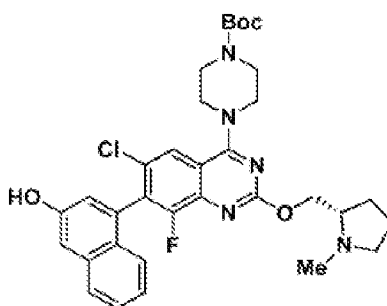


1B

25

A una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (540 mg, 1,125 mmol) en DMSO (6 ml) se le añadieron fluoruro de cesio (342 mg, 2,249 mmol) y (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (324 mg, 2,81 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ saturado (50 ml). La fase inorgánica se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y a continuación se concentraron. El residuo se purificó en una columna de sílice de 40 g, eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM (con TEA al 0,5 %) para proporcionar (S)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,43 g, 0,769 mmol, 68,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z* = 558,2/560,2 [M + 1]⁺.

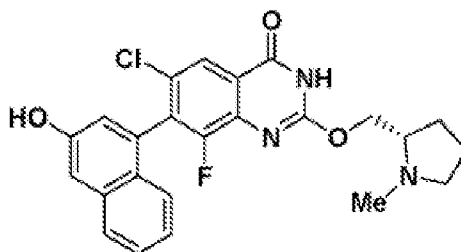
Preparación del Intermedio 1C: 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



1C

Una suspensión de (S)-4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (430 mg, 0,769 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (249 g, 0,923 mmol), Na₂CO₃ (245 mg, 2,308 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min, a continuación se añadió en una sola porción tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (178 mg, 0,154 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N₂, a continuación se calentó en un microondas a 95 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a TA, se filtró y la torta de filtro se lavó con dioxano (2 ml x 3). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre 24 g de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM (con TEA al 0,5 %) para proporcionar 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (174 mg, 0,280 mmol, 36,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z* = 622,4 (M+1)⁺.

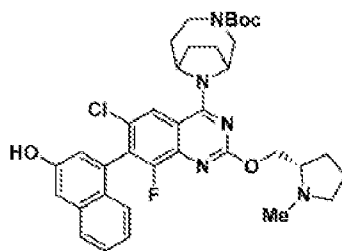
Preparación del Intermedio 1D: 6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



1D

Una solución de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,643 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (0,5 ml) se trató con hidróxido de sodio (1,286 ml, 1,286 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM (con TEA al 0,5 %) para proporcionar el compuesto deseado (174 mg, 0,383 mmol, 59,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 454,1 [M+H]⁺.

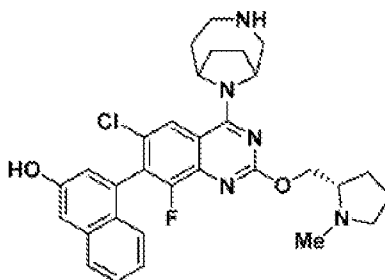
Preparación del Intermedio 1E: 9-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo



1E

A una mezcla de 6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-ol (10 mg, 0,022 mmol), 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-3-carboxilato de *tert*-butilo (5,98 mg, 0,026 mmol) y DIEA (11,54 μ l, 0,066 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió BOP (12,18 mg, 0,028 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 4 ml de NaHCO_3 ac. y se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de THF y se añadió TBAF (88 μ l, 0,088 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó sobre 4 g de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 %/DCM (con TEA al 0,5 %) para proporcionar 1E (12 mg, 0,018 mmol, 82 % de rendimiento). MS (ESI) m/z : 662,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Ejemplo 1-1: 4-(4-(3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-9-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol



1-1

Se trató 9-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-3-carboxilato de *tert*-butilo (12 mg, 0,018 mmol) con 1 ml de TFA al 30 %/DCM durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: Una retención de 0 minutos al 14 % de B, 14-54 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 0 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: Una retención de 0 minutos al 2 % de B, 2-42 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 0 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min; Temperatura de la columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar el Ejemplo 1-1 (1,3 mg, 1,6 μ mol, 9,1 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 562,2 $[\text{M}+1]^+$; RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 - 7,93 (m, 1H), 7,83 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,35 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,11 - 6,93 (m, 2H), 5,49 - 5,11 (m, 1H), 4,79 - 4,47 (m, 2H), 4,29 - 4,06 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 0,67 (m, 11H).

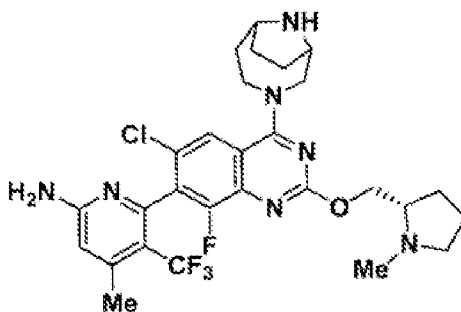
Los ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1-1 a partir de materiales de partida apropiados.

Tabla 1

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H
1-2		4-(6-cloro-4-{1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonan-4-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-7-il)naftalen-2-ol	561,93	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,82 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t a, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 4H), 1,84 - 1,62 (m, 4H)

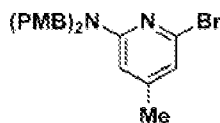
Ejemplo 2-1

- 5 6-(6-cloro-4-{3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



2-1

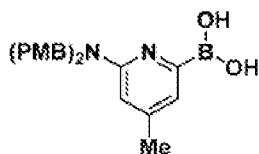
- 10 Preparación del Intermedio 2A: 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina



2A

- 15 A una solución de 6-bromo-4-metilpiridin-2-amina (1 g, 5,35 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (0,64 g, 16 mmol, 60 %) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A continuación, se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,1 g, 13,4 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (2 g, 4,68 mmol, 87,5 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,88 - 6,84 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,64 (s, 4H), 3,80 (s, 6H), 2,13 (s, 3H).

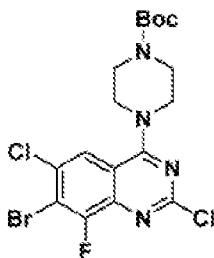
- 25 Preparación del Intermedio 2B: ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico



2B

A una solución de 6-bromo-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-amina (1000 mg, 2,34 mmol), bis(pinacolato)diboro (832,5 mg, 3,28 mmol) y dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (171 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió KOAc (459,32 mg, 4,68 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado que contenía el producto en bruto (ácido 6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico (918 mg, 2,34 mmol, bruto) en 1,4-dioxano (20 ml) se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) *m/z* = 393,3 (M+1)⁺.

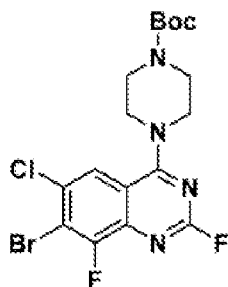
Preparación del Intermedio 2C: 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



2C

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (1 g, 3,03 mmol) y DIPEA (1,32 ml, 7,57 mmol) en THF (15 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,56 g, 3,03 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 4:1) para proporcionar 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,33 g, 2,77 mmol, 91,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z* = 481,0 (M+3)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 4H), 3,72 - 3,61 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Preparación del Intermedio 2D: 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



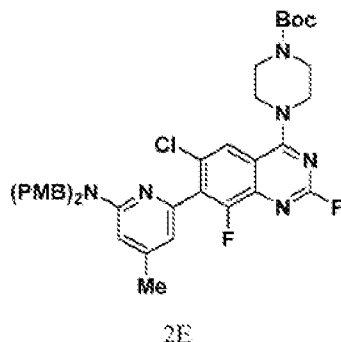
2D

Una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1000 mg, 2,08 mmol) y fluoruro de potasio (2420 mg, 41,65 mmol) en DMA (10 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 3:1) para proporcionar 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (730 mg, 1,57 mmol, 75,6 % de rendimiento) en forma de

un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z = 463,1 ($M+1$)⁺.

Preparación del Intermedio 2E: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

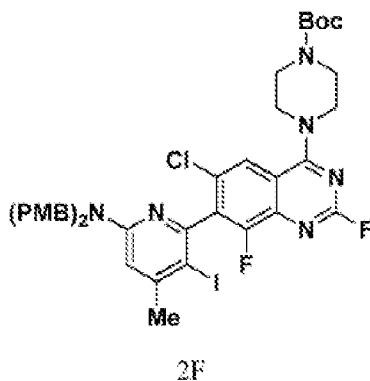
5



Una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 1,29 mmol), ácido (6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)borónico (756 mg, 1,93 mmol), dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (104 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio (548 mg, 2,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para proporcionar 4-(7-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 0,82 mmol, 63,4 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z 731,4 [$M+1$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 4 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,69 (s, 4H), 3,98 - 3,87 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 3,69 - 3,65 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Preparación del Intermedio 2F: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

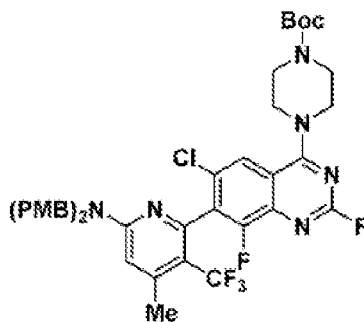
20



Una solución de 4-(7-(4-(bis(4-metoxibencil)amino)-6-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,09 mmol), TosOH (5 mg, 0,05 mmol) y NIS (1200 mg, 5,33 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y EtOAc (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para proporcionar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,467 mmol, 42,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z 857,2 [$M+1$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 6,48 (s, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 4H), 3,82 (s, 6H), 3,72 - 3,63 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Preparación del Intermedio 2G: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

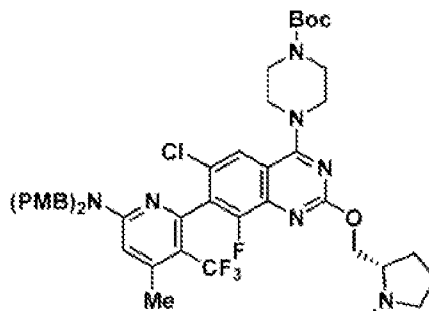
35



2G

Una mezcla de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,4700 mmol), 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo (1345 mg, 7 mmol) y CuI (267 mg, 1,4 mmol) en DMA (10 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h en una atmósfera de N₂. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la mezcla más CuI (267 mg, 1,4 mmol) y 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil-acetato de metilo (1345 mg, 7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante otras 12 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (30 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para proporcionar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 0,34 mmol, 72,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z* = 799,0 (M+1)⁺.

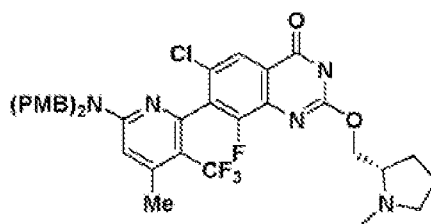
15 *Preparación del Intermedio 2H: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo*



2H

20 A una solución de (2S)-1-metilpirrolidin-2-il metanol (97,6 mg, 0,85 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (81 mg, 2,03 mmol, 60 %) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 0,34 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,28 mmol, 82,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* = 894,5 (M+1)⁺.

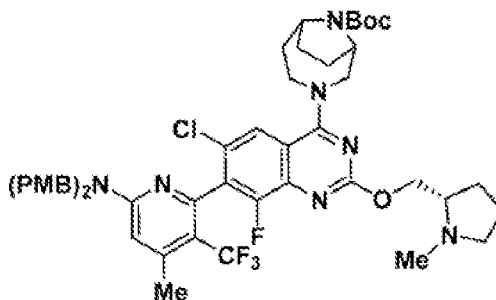
30 *Preparación del Intermedio 2I: 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona*



2I

Una mezcla de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,28 mmol) y NaOH (224 mg, 5,59 mmol) en etanol (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a 45 °C durante 3 días. La mezcla se inactivó con HCl 2 N a pH = 6~7. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el EtOH. El residuo se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 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(3*H*)-ona (200 mg, 0,28 mmol, 98,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z* 726,3 [M+1]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,98 - 4,65 (m, 4H), 4,59 - 4,49 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,55 - 3,38 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,37-1,19 (m, 2H).

*Preparación del Intermedio 2J: 3-(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)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo*

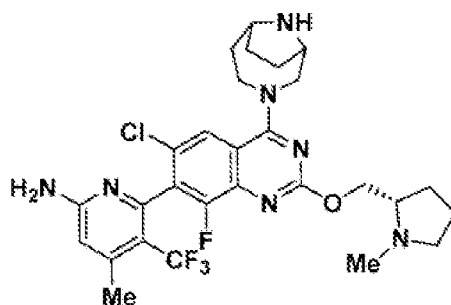


2J

A una solución de 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(3*H*)-ona (50 mg, 0,0700 mmol) y 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,3300 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron DIEA (0,07 ml, 0,7800 mmol) y BOP (105 mg, 0,4100 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (TFA como aditivo, instrumento: ACSWH-GX-N; Columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 mm x 10 μm; Fase móvil: A para H₂O (TFA al 0,1 %) y B para Acetonitrilo; Gradiente: B al 56 %-86 % en 10 min linealmente; Caudal: 25 ml/min; Temperatura de la columna: T.A.; Longitud de onda: 220 nm, 254 nm) para proporcionar el producto deseado 3-(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)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,043 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 934,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 2-1

6-(6-cloro-4-{3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il}-8-fluoro-2-[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



2-1

Una solución de 3-(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)-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonano-6-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,05 mmol) en TFA (4. ml, 52,24 mmol) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (ácido fórmico como aditivo, Instrumento: GX-c; Columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm, 10 µm; Fase móvil: A para H₂O (FA al 0,225 %) y B para Acetonitrilo; Gradiente: B al 3 %-33 % en 10 min linealmente; Caudal: 25 ml/min; Temperatura de la columna: T.A.; Longitud de onda: 220 nm, 254 nm) para proporcionar el producto deseado 6-(4-(3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (17,98 mg, 0,028 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 594,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H).

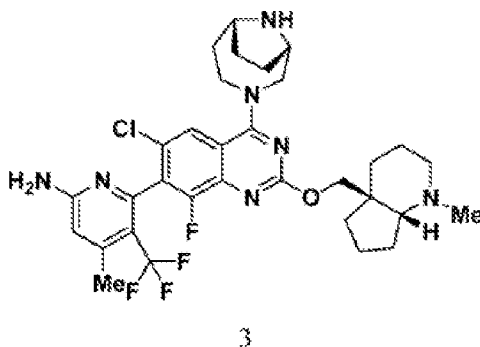
Los ejemplos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 2-1 a partir de materiales de partida apropiados.

Tabla 2

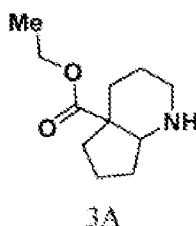
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	RMN ¹ H
2-2		6-(6-cloro-4-{3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonan-3-il}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	594,2	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H)

Ejemplo 3

6-(2-[(4*aS*, 7*aR*)-1-metil-octahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

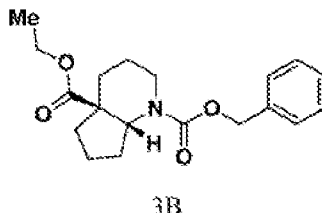


Preparación del Intermedio 3A: octahidro-4aH-ciclopenta[b]piridina-4a-carboxilato de etilo



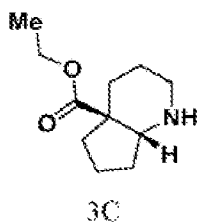
El Intermedio 3A se preparó de acuerdo con el procedimiento en Molecules 2017, 22, 827, compuesto 25a.

Preparación del Intermedio 3B: 4a-etil (4aS,7aR)-hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1,4a(2H)-dicarboxilato de 1-bencilo



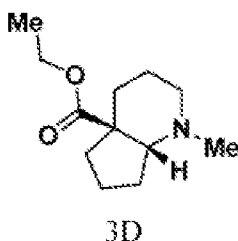
A una solución de octahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-carboxilato de etilo (1,7 g, 8,62 mmol) y TEA (2,40 ml, 17,23 mmol) en THF (10 ml) se le añadió N-(benciloxicarbonil)succinimida (1,718 g, 6,89 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/DCM-MeOH al 20 %/DCM, gradiente de 100:0 a 50:50) para proporcionar 4a-etil hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1,4a(2H)-dicarboxilato de 1-bencilo (2,20 g, 6,64 mmol, 77 % de rendimiento). El 4a-etil hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1,4a(2H)-dicarboxilato de 1-bencilo (2,20 g) se sometió a separación quiral por SFC [columna: Cellulose-4 (5 x 25 cm, 5 µm) método = CO₂/IPA:heptano (1:3) con hidróxido de amoníaco al 0,1 %. 320 ml/min] para proporcionar 4a-etil (4aS,7aR)-hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1,4a(2H)-dicarboxilato de 1-bencilo (640 mg, 1,835 mmol, 21,29 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 332,3 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 1,05 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)). RMN ¹H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,41 - 7,28 (m, 5H), 5,17 (s a, 2H), 4,13 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (s a, 1H), 2,15 (d a, J = 10,8 Hz, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,42 (m, 3H), 1,27 - 1,14 (m, 4H), 0,98-0,68 (m, 1H)

Preparación del Intermedio 8C: (4aS, 7aR)-octahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-carboxilato de etilo



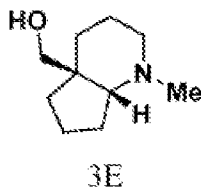
Una mezcla de 4a-etil (4aS,7aR)-hexahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-1,4a(2H)-dicarboxilato de 1-bencilo (640 mg, 1,931 mmol) y Pd/C al 10 % (103 mg, 0,097 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó en una 1 atm de hidrógeno durante 18 horas. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar (4aS,7aR)-octahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-carboxilato de etilo en bruto (385 mg, 1,854 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (dt, J = 10,6, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,90 (ddd, J = 13,0, 7,7, 3,7 Hz, 1H), 2,71 (ddd, J = 13,0, 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 2H), 1,84 - 1,62 (m, 7H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Preparación del Intermedio 3D: (4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridina-4a-carboxilato de etilo



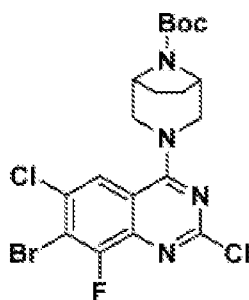
A una solución de (4aS,7aR)-octahidro-4aH-ciclopenta[b]piridina-4a-carboxilato de etilo (385 mg, 1,952 mmol) y solución de formaldehído, 37 % en peso en H₂O (176 mg, 5,85 mmol) en MeOH (5,0 ml) se le añadió cianoborohidruro de sodio (123 mg, 1,952 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridina-4a-carboxilato de etilo en bruto (380 mg, 1,798 mmol, 92 % de rendimiento). RMN ¹H (499 MHz, CDCl₃) δ 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,60 (m, 8H), 1,56 - 1,40 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 3H).

Preparación del Intermedio 3E: ((4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metanol



A una solución de (4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-carboxilato de etilo (380 mg, 1,798 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se le añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 4496 µl, 4,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le añadió gota a gota salmuera (0,3 ml). A continuación, a la mezcla se le añadió EtOAc (5,0 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar ((4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metanol en bruto (327 mg, 1,739 mmol, 97 % de rendimiento). RMN ¹H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,69 - 3,62 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,51 (td, J = 11,1, 3,4 Hz, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 6H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 1H).

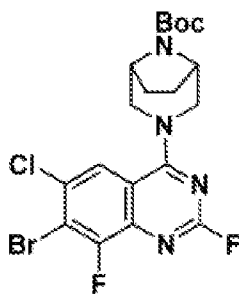
Preparación del Intermedio 3F: 3-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de terc-butilo



3F

A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (300 mg, 3,03 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadieron DIPEA (0,476 ml, 2,72 mmol) y 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (193 mg, 0,908 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna ISCO de 12 g, MeOH/DCM, 0-5 %, 20 min) para proporcionar 3-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (415 mg, 0,82 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/z = 507,0 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,38 (d a, J = 10,6 Hz, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,66 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

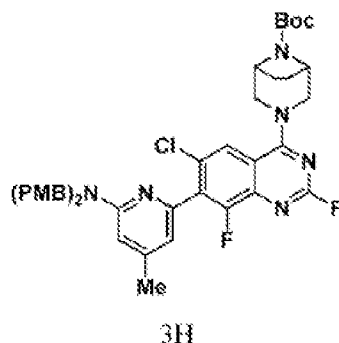
*Preparación del Intermedio 3G: 3-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo*



3G

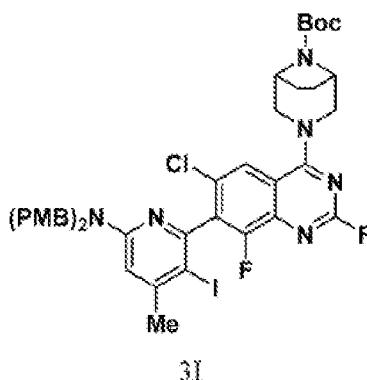
A una solución desgasificada de 3-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 3,03 mmol) en DMA (80 ml) se le añadió fluoruro de cesio (5,25 g, 34,6 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min y se calentó a 88 °C durante 5 h en un tubo cerrado herméticamente. Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (150 ml) y esta mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 15-25 % en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 3-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (4,7 g, 8,77 mmol, 63,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z = 489,0 ($M+1$)⁺.

*Preparación del Intermedio 3H: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo*



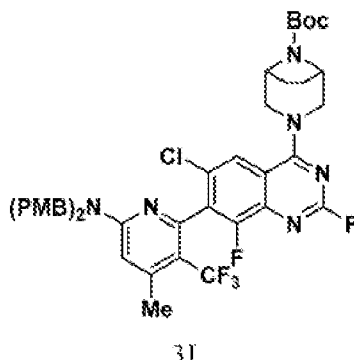
A una solución desgasificada del Ejemplo 3G (2,00 g, 4,08 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se le añadieron fosfato de potasio (1,73 g, 8,17 mmol), N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (5,8 g, 12,25 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (149 mg, 0,204 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo y se calentó a 80 °C durante 48 h. A continuación, el recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,5 g, 1,74 mmol, 42 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20-7,18 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 6,86 (dt, J = 9,6 Hz, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,39-4,21 (m, 4H), 3,63 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 6H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) m/z : 757,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Intermedio 3I: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



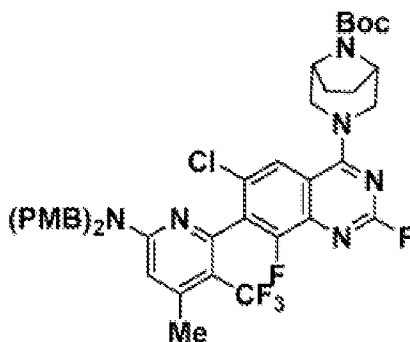
A una solución agitada de 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g, 1,849 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadieron N-yodosuccinimida (0,42 g, 1,849 mmol) y ácido trifluoroacético (0,028 ml, 0,370 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante una hora. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio ac. saturado (5 ml) y bicarbonato de sodio ac. saturado (4 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,42 g, 1,560 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z : 883,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Intermedio 3J: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g, 1,585 mmol) en DMA anhidro (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió yoduro de cobre (I) (0,60 g, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos antes de la adición de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,91 g, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,85 g, 0,630 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,87 (dt, *J* = 9,6 y 2,8 Hz, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,59-4,55 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825,2 [M+H]⁺.

Intermedios 3K y 3L: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



3K (Isómero 1)

3L (Isómero 2)

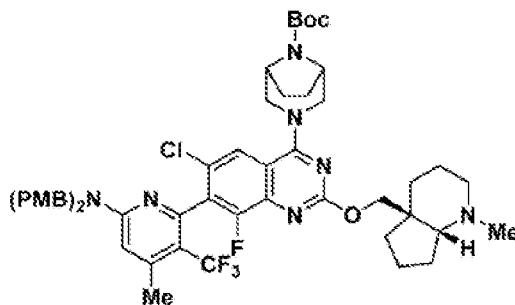
Ejemplo 3J (5,0 g, 6,06 mmol) separado en atropisómeros individuales por SFC (Columna: Chiralpak IH (250 mm x 4,6 x 5 u), fase móvil: Isopropanol al 0,25 %), donde el Pico 1 eluyó en un tiempo de retención = 5,85 minutos (2,4 g, 2,90 mmol, 40 % de rendimiento) y el Pico 2 en un tiempo de retención = 9,53 minutos (2,4 g, 2,90 mmol, 40 % de rendimiento).

Pico 1 (3K): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,87 (dt, *J* = 9,6 y 2,8 Hz, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,59-4,55 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825,2 [M+H]⁺. LCMS (ESI) *m/z*: 825,2 [M+H]⁺. [α]_D^{23,5} (MeOH = 0,10) = +96,00

Pico 2: (3L) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,87 (dt, *J* = 9,6 y 2,8 Hz, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,59-4,55 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 4H), 1,53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825,2 [M+H]⁺. [α]_D^{23,3} (MeOH = 0,10) = -110,00.

Preparación del Intermedio 3M: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-

2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



3M

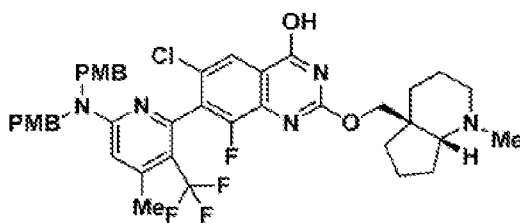
5

A una solución del Intermedio 3L y ((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metanol (41,0 mg, 0,242 mmol) en THF anhidro (1,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de LiHMDS 1,0 M en THF (364 μ l, 0,364 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Phenomenex, Luna 5 micrómetros 30 x 250 mm, caudal = 30 ml/min, gradiente = 20 % de A al 100 % de B en 30 min, A = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), B = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1) para proporcionar 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (267 mg, 0,233 mmol, 96 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: 974,5 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 1,13 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)).

15

Preparación del Intermedio 3N: 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-ol

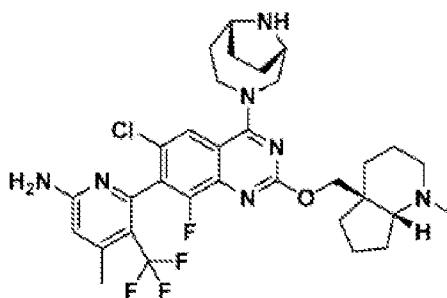
20



3N

Una mezcla de hidróxido de sodio 1,0 M (2453 μ l, 2,453 mmol) y 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (267 mg, 0,245 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 65 °C durante 3 días. A continuación, la mezcla se concentró para eliminar el EtOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml) y las capas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Phenomenex, Luna 5 micrómetros 30 x 250 mm, caudal = 30 ml/min, gradiente = 20 % de A al 100 % de B en 30 min, A = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), B = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. A continuación, el producto puro se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 x 15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metiloctahidro-4a*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-ol (60 mg, 0,077 mmol, 31,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. LCMS (ESI) *m/z*: 780,3 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 1,04 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)).

Preparación del Ejemplo 3: 6-(2-(((4a*S*,7a*R*)-1-metil-octahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

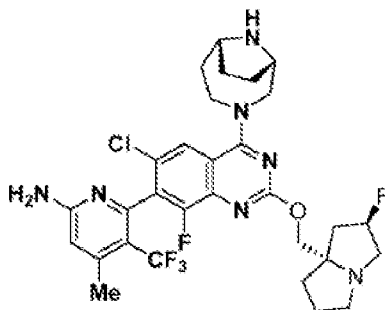


3

A una solución de 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-ol (25 mg, 0,032 mmol), (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (10,88 mg, 0,048 mmol) y BOP (21,26 mg, 0,048 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió DIEA (16,79 µl, 0,096 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Phenomenex, Luna 5 micrómetros 30 x 250 mm, caudal = 30 ml/min, gradiente = 20 % de A al 100 % de B en 30 min, A = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), B = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)) para proporcionar (1S,6R)-3-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de (1S,6R)-3-(7-(6-amino-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo en agua (1 gota), trietilsilano (1 gota) y TFA (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Phenomenex, Luna 5 micrómetros 30 x 250 mm, caudal = 30 ml/min, gradiente = 20 % de A al 100 % de B en 30 min, A = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), B = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Las fracciones puras se cargaron en un cartucho polimérico de modo mixto catiónico Oasis MCX (150 mg), y el cartucho se lavó con metanol (30 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 0,1 N en metanol (5,0 ml). El eluyente de amoníaco se concentró. El producto resultante se liofilizó con ACN/H₂O (1:1, 5 ml) para proporcionar 4 6-(4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((4aS,7aR)-1-metiloctahidro-4aH-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (10,96 mg, 0,016 mmol, 50,1 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (ESI) m/z: 648,2 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 1,27 min ((Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)). RMN ¹H (499 MHz, METANOL-d₄) δ 7,96 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 4,27 (d, J=10,7 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,68 (dd, J=13,5, 3,9 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,47 (d, J=1,2 Hz, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 4H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 8H), 1,63 - 1,54 (m, 1H).

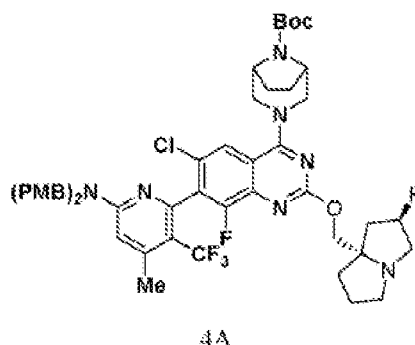
Ejemplo 4-1

6-(2-(((2R, 7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-(((1S, 6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



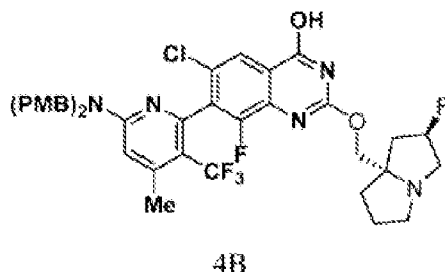
4-1

Preparación del Intermedio 4A: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución agitada de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol y HCl (81 mg, 0,509 mmol) en DCM se le añadió carbonato de sodio (231 mg, 2,181 mmol) y la mezcla de reacción se sonicó durante 10 min y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se decantó y se concentró a presión reducida para obtener ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il) metanol en forma de una base libre. El residuo en bruto obtenido se disolvió en THF anhidro (5 ml), se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 12,21 mg, 0,509 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min antes de añadir gota a gota el Intermedio 3L (280 mg, 0,339 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió usando hielo, se inactivó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, a continuación con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (Grace REVELERIS®, 50 g, a presión, paquete seco) sobre alúmina neutra utilizando acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aR*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,241 mmol, 71 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: 965,8 [M+H]⁺.

Preparación del Intermedio 4B: 7-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol.



A una solución agitada de 3-(7-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,249 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió NaOH (solución ac. 1 M, 199 mg, 0,498 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando el 30-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 7-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (60 mg, 0,077 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/z*: 771,2 [M+H]⁺.

*Preparación del Intermedio 4C: (1*S*,6*R*)-3-(4-metoxibencil)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo*



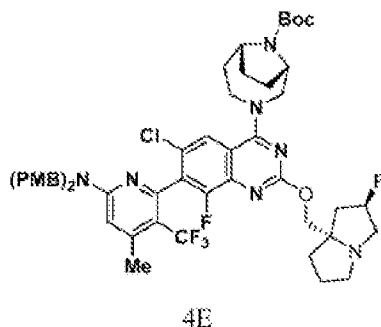
A una solución agitada de 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 19,88 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (3,25 g, 23,86 mmol) en DCE (50 ml) se le añadió DIPEA (17,36 ml, 99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 25 °C antes de enfriar la reacción a 0 °C. Después de 15 min, a la reacción se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (12,64 g, 59,7 mmol) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a 25 °C y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla de 60-120) eluyendo con el 10-15 % de acetato de etilo/éter de petróleo para obtener 3-(4-metoxibencil)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo. Las fracciones puras se sometieron a separación por SFC quiral [columna: Chiralpak ADH (250 x 4,6) mm 5 μ, método = Isopropilamina al 0,5 % en MeOH, 10, tiempo de análisis = 5,00 min] para obtener (1*R*,6*S*)-3-(4-metoxibencil)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (1,9 g, 5,48 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro y (1*S*,6*R*)-3-(4-metoxibencil)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 5,77 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. LCMS (ESI) *m/z*: 347,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ 7,31 - 7,19 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 4,15 - 3,89 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,55 (m, 4H), 1,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 9H) ppm.

20 *Preparación del Intermedio 4D: (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo*



A una solución agitada de (1*S*,6*R*)-3-(4-metoxibencil)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (1500 mg, 4,33 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió Pd/C (921 mg, 8,66 mmol) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 25 °C en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con etanol, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando MeOH en diclorometano (10 %) para obtener (1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg y al 71 %). LCMS (ESI) *m/z*: 227,1 [M+H]⁺.

*Preparación del Intermedio 4E: (1S,6R)-3-(7-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-5-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo.*

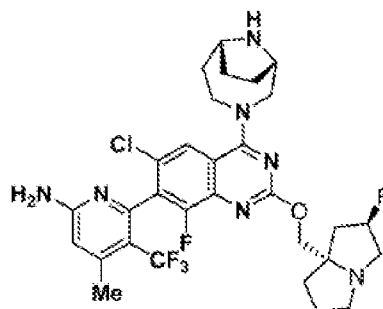


A una solución agitada de 7-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (55 mg, 0,072 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron BOP (47,4 mg, 0,107 mmol) y TEA (0,015 ml, 0,107 mmol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió (1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (20,23 mg, 0,089 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando el 30-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1*S*,6*R*)-3-(7-(5-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-metil-2-(trifluorometil)fenil)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-

fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-5-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,052 mmol, 73 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: 979,51 [M+H]⁺.

Ejemplo 4-1

6-(2-[(2*R*, 7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1*S*, 6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



4-1

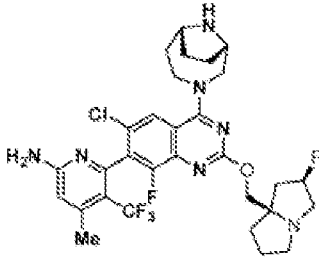
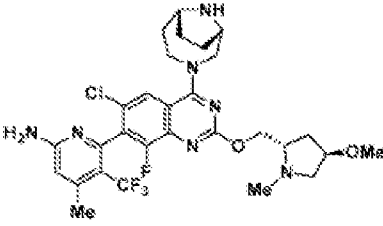
A una solución agitada de (1*S*,6*R*)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,056 mmol) en TFA (1 ml) se le añadieron agua (0,01 ml) y trietilsilano (0,898 µl, 5,62 µmol). La reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5-7 % en DCM para obtener 6-(4-((1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (16 mg, 0,023 mmol, 41 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/z*: 638,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,97 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,33 (d, *J* = 54,00 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 13,20 Hz, 1H), 4,22-4,48 (m, 2H), 4,01-4,03 (m, 1H), 3,72-3,94 (m, 4H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,04-3,06 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,14-2,29 (m, 9H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,70-1,72 (m, 2H) ppm.

Los ejemplos de la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 4-1 a partir de materiales de partida apropiados.

Tabla 3

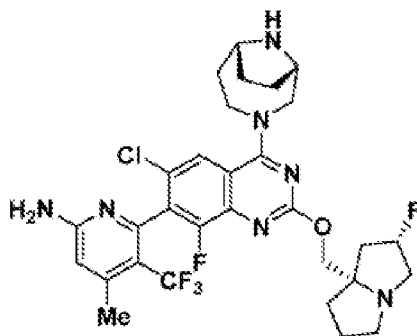
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	RMN ¹ H
4-2		6-(2-[(2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	638,08	(400 MHz, MeOD): δ 7,97 (d, <i>J</i> = 1,60 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (d, <i>J</i> = 52,80 Hz, 1H), 4,44-4,48 (m, 3H), 4,03-4,17 (m, 5H), 3,74-3,93 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 3H), 3,32-3,33 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,44 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 4H), 1,95-2,01 (m, 3H) ppm

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z : $[M+H]^+$	RMN ^1H
4-3		6-(2-((2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	638,4	(400 MHz, MeOD): δ 7,97 (d, $J = 1,20$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,39 (d, $J = 84,00$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 13,20$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 10,40$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 10,00$ Hz, 1H), 3,80-4,12 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,32-3,34 (m, 1H), 2,53-3,10 (m, 3H), 2,51-2,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,94-2,04 (m, 8H), 1,67-1,69 (m, 1H) ppm
4-4		6-{6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoro-2-((2S,4R)-4-metoxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	624,3	(400 MHz, MeOD): δ 7,97 (d, $J = 1,60$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,45-4,52 (m, 3H), 3,98-4,02 (m, 3H), 3,69-3,81 (m, 3H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,96-3,13 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,47 (d, $J = 1,20$ Hz, 3H), 2,38-2,42 (m, 4H), 2,11-2,12 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 7H), 1,68 (d, $J = 7,60$ Hz, 2H) ppm.

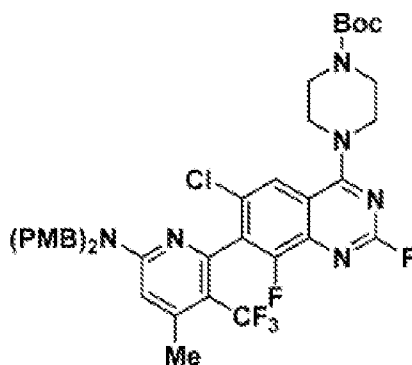
Ejemplo 5

- 5 6-(2-((2S,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



5

- 10 Preparación de los Intermedios 5A (isómero 1) y 5B (isómero 2): 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



5A (Isómero 1)

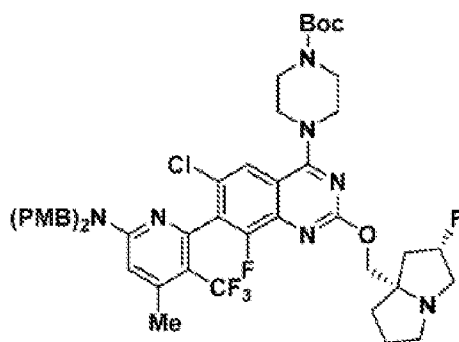
5B (Isómero 2)

5

A una solución agitada de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-yodo-4-metilpiridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (21 g, 24,50 mmol) en DMA anhidra (210 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió yoduro de cobre (I) (21 g, 24,50 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min antes de la adición de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (21 g, 24,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15,1 g, 16,44 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Los atropisómeros se separaron usando SFC (Columna: Chiralpak IH (250 mm x 4,6 x 5 µ), fase móvil: Isopropanol al 25 %), donde el Pico 1 (Intermedio 5A), eluyó en un tiempo de retención = 6,00 minutos (0,73 g, 0,98 mmol, 37 % de rendimiento); LCMS (ESI) *m/z*: 825,2 [M+H]⁺, y el Pico 2 (Intermedio 5B) en un tiempo de retención = 9,262 minutos (0,77 g, 0,97 mmol, 38 %); LCMS (ESI) *m/z*: 825,2 [M+H]⁺.

20

*Preparación del Intermedio 5C: 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo*



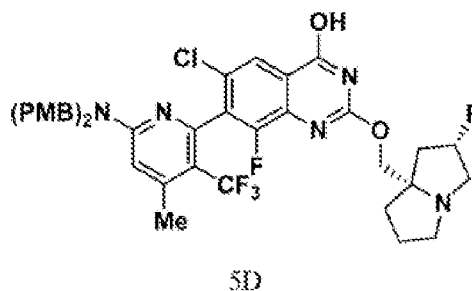
5C

25

A una solución agitada de ((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (100 mg, 0,626 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 25,02 mg, 0,626 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción anterior se le añadió gota a gota el Intermedio 5B (250 mg, 0,313 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (398 mg, 0,246 mmol, 79 % de rendimiento) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z*: 938,3 [M+H]⁺.

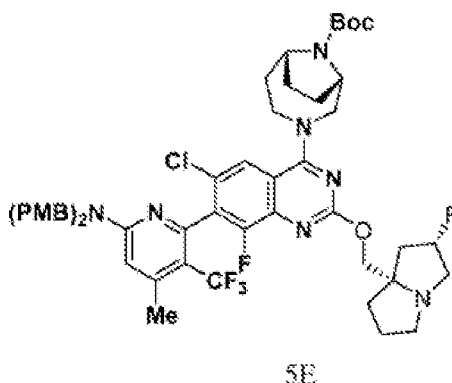
35

Preparación del Intermedio 5D: 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol



5 A una solución agitada de 4-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (398 mg, 0,424 mmol) en EtOH (5 ml) y THF (1 ml) se le añadió NaOH (solución ac. 1 M, 1696 mg, 4,98 mmol). Después de la agitación a 70 °C durante 48 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando acetato de etilo al 30-40 % en éter de petróleo para obtener 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (150 mg, 0,175 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 770,2 [M+H]⁺.

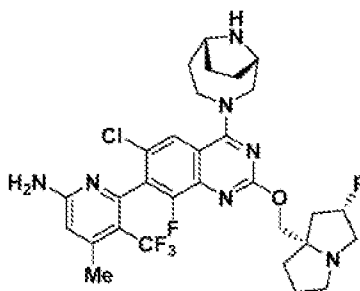
15 *Preparación del Intermedio 5E: (1S,6R)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo.*



20 A una solución agitada de 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (30 mg, 0,039 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron TEA (8,14 µl, 0,058 mmol) y BOP (25,8 mg, 0,058 mmol). Después de la agitación durante 5 min, a la mezcla de reacción se le añadió (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (11,02 mg, 0,049 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando acetato de etilo al 45 % en éter de petróleo para obtener (1S,6R)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, 0,027 mmol, 69 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 979,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

35 6-(2-(((2S,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

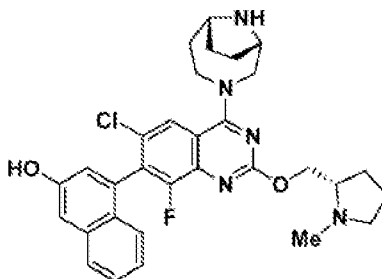


5

A una solución en agitación de (1S,6R)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (28 mg, 0,029 mmol) en TFA (1 ml) se le añadieron trietilsilano (0,457 μ l, 2,86 μ mol) y agua (0,05 ml, 2,78 mmol). La reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, sfar KP-amino) eluyendo con acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo para obtener 6-(4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((2S,7aS)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (11,4 mg, 0,018 mmol, 62 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 638,08 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 7,97 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (d, J = 52,80 Hz, 1H), 4,41-4,89 (m, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 4H), 3,49-3,50 (m, 2H), 2,88-3,28 (m, 3H), 2,50-2,16 (m, 1H), 0,47 (s, 3H), 2,19-2,47 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 4H), 1,91-2,02 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H) ppm.

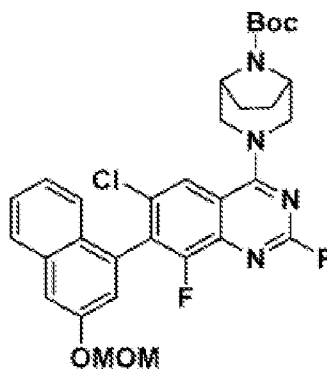
Ejemplo 6

4-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[[[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolin-7-il]naftalen-2-ol



6

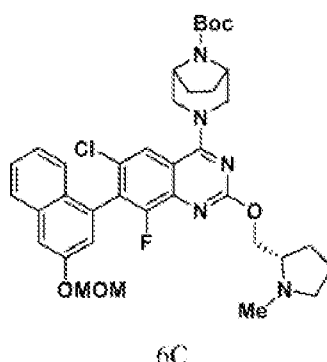
Preparación del Intermedio 6A (Isómero 1) y 6B (Isómero 2): 3-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo



6A (Isómero 1)

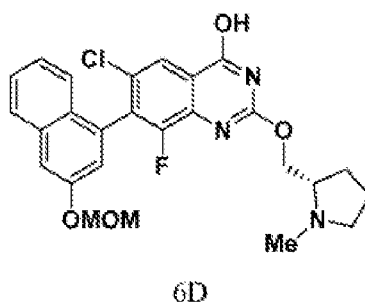
6B (Isómero 2)

- A una solución desgasificada de (1R,5S)-3-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,042 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadieron 2-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,28 g, 4,08 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 4,08 mmol), Pd₂(dba)₃ (93 mg, 0,102 mmol) y pentafenil(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (0,073 g, 0,102 mmol, QPhos, Cas N.º: 312959-24-3). La mezcla se desgasificó nuevamente y se calentó en un vial a presión a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para obtener 3-(6-cloro-2,8-difluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 1,591 mmol, 78 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. LCMS (ESI) m/z: 597,2 [M+H]⁺. El compuesto purificado se sometió a SFC para separar los atropisómeros (Columna: Chiralpak ADH (250 mm x 4,6 x 5 µ), fase móvil: Isopropanol al 30 %), donde el Pico 1 (Intermedio 6A) eluyó en un tiempo de retención = 2,72 minutos (230 mg, 46 %); LCMS (ESI) m/z: 597,2 [M+H]⁺ y el Pico 2 (Intermedio 6B) en un tiempo de retención = 5,47 minutos (205 mg, 41 %); LCMS (ESI) m/z: 597,2 [M+H]⁺.
- 15 *Preparación del Intermedio 6C: 3-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo*



- A una solución agitada de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (38,6 mg, 0,335 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 12,06 mg, 0,301 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se añadió gota a gota el Intermedio 6A (100 mg, 0,167 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (10 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución de salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (Grace REVELERIS®, 50 g, a presión, paquete seco) sobre alúmina neutra utilizando acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener 3-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,118 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 691,8 [M+H]⁺.

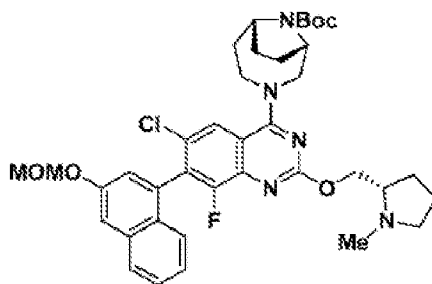
Preparación del Intermedio 6D: 6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-ol



- A una solución agitada de 3-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,173 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió NaOH (solución ac. 1 M, 199 mg, 0,498 mmol). La reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando acetato de etilo al 30-40 % en éter de petróleo

para obtener 6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-ol (35 mg, 0,069 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/z: 500,1 [M+H]⁺.

Preparación del Intermedio 6E: (1S,6R)-3-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo.

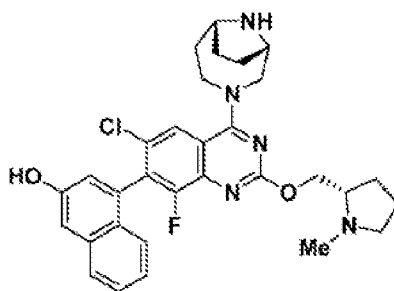


6E

A una solución agitada de 6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-ol (35 mg, 0,070 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron TEA (0,015 ml, 0,105 mmol) y BOP (46,6 mg, 0,105 mmol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato (19,88 mg, 0,088 mmol) de *tert*-butilo seguido de calentamiento de la mezcla de reacción a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo para proporcionar (1S,6R)-3-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,039 mmol, 56 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 707,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

4-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolin-7-il}naftalen-2-ol

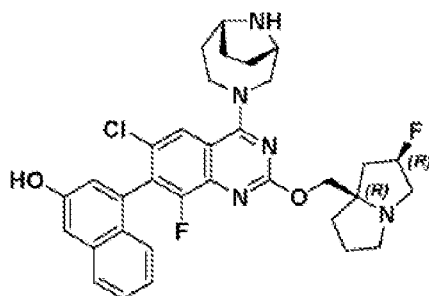


6

A una solución agitada de (1S,6R)-3-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,042 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 0,159 ml, 0,637 mmol) a temperatura helada. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto, que se purificó por HPLC preparativa [Columna: Xselect C18 (150 x 19) mm, 5 micrómetros, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua, Fase B: acetonitrilo] para obtener 4-{4-(((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol (4 mg, 6,67 μmol, 16 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 707,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,11 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 4,52-4,67 (m, 3H), 3,93-4,00 (m, 5H), 3,33-3,34 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 2,18-2,28 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 7

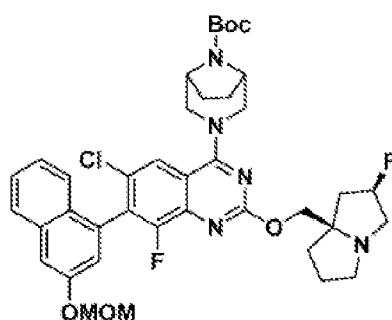
4-(2-[(2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il}naftalen-2-ol



7

Preparación del Intermedio 7A: 3-(6-cloro-8-fluoro-2-(((2R, 7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

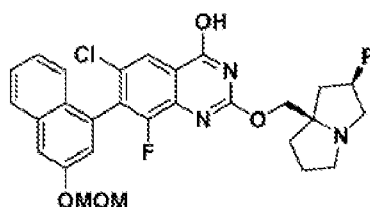
5



7A

A una solución agitada de ((2R,7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metanol (53,3 mg, 0,335 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (dispersión al 60 % aceite mineral, 12,06 mg, 0,301 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota el Intermedio 6A (100 mg, 0,167 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (10 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución de salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (Grace REVELERIS®, 50 g, a presión, paquete seco) sobre alúmina neutra utilizando acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener 3-(6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,150 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 735,8 [M+H]⁺.

Preparación del Intermedio 7B: 6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-ol

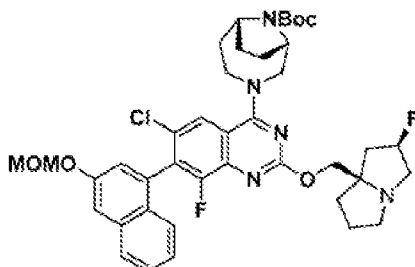


7B

A una solución agitada de 3-(6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0,312 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió NaOH (solución ac. 1 M, 1249 mg, 3,12 mmol). La reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando acetato de etilo al 30-40 % en éter de petróleo para obtener 6-cloro-8-fluoro-2-(((2R,7aR)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-ol (35 mg, 0,061 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un

sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/z : 542,2 $[M+H]^+$.

Preparación del Intermedio 7C: Síntesis de (1S,6R)-3-(6-cloro-8-fluoro-2-(((2R, 7aR)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo

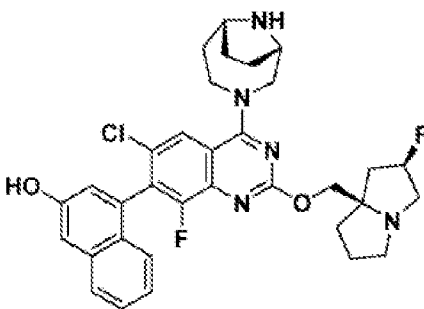


7C

A una solución agitada de 6-cloro-8-fluoro-2-(((2R, 7aR)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-ol (35 mg, 0,065 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron TEA (0,014 ml, 0,097 mmol) y BOP (42,8 mg, 0,097 mmol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (18,27 mg, 0,081 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando acetato de etilo al 30-40 % en éter de petróleo para proporcionar (1S,6R)-3-(6-cloro-8-fluoro-2-(((2R, 7aR)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 0,048 mmol, 75 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 751,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

4-(2-(((2R, 7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S, 6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol

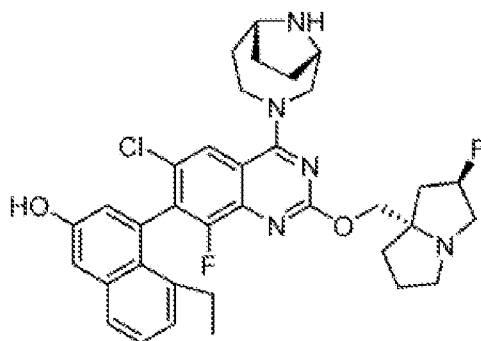


7

A una solución agitada de (1S,6R)-3-(6-cloro-8-fluoro-2-(((2R, 7aR)-2-fluorotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,042 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió HCl (4,0 M en dioxano, 0,159 ml, 0,637 mmol) a temperatura helada. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purificó por HPLC preparativa [Columna: Xselect C18 (150 x 19) mm, 5 micrómetros, Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua, Fase B: Acetonitrilo] para obtener 4-(2-(((2R, 7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S, 6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol (7 mg, 0,01 μ mol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/z : 562,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 8,11 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 4,52-4,67 (m, 3H), 3,93-4,00 (m, 5H), 3,33-3,34 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 2,18-2,28 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H) ppm.

Ejemplos 8-1 y 8-2

4-(2-[(2*R*, 7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-6-cloro-4-[(*S*, 6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol

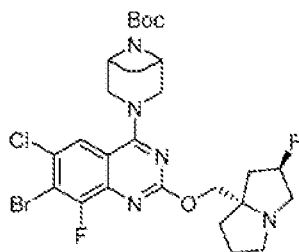


5

8-1 (Isómero 1)

8-2 (Isómero 2)

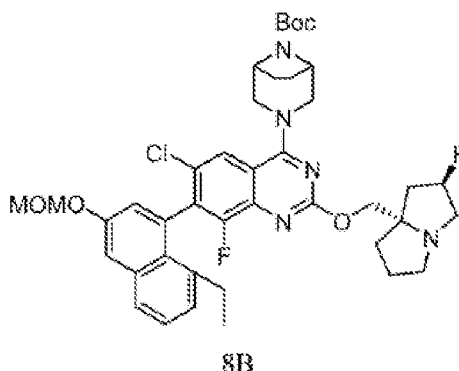
- 10 *Preparación del Intermedio 8A: 3-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo*



8A

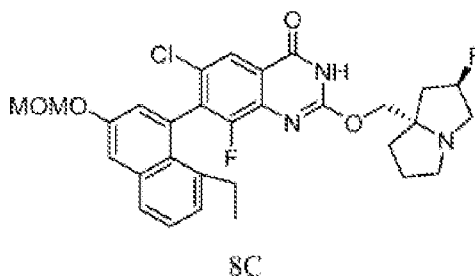
- 15 A una solución agitada de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol (195 mg, 1,225 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se le añadió NaH (61,3 mg, 1,531 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 min más. A continuación, se añadió una solución de 3-(7-bromo-6-cloro-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,021 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento CombiFlash (columna RediSep® de 40 g, EtOAc del 70 al 80 %-éter de pet.) para proporcionar 3-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,636 mmol, 62,3 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 628,2 [M+H]⁺.
- 20
- 25

*Preparación del Intermedio 8B: 3-(2-[(2*R*, 7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo*



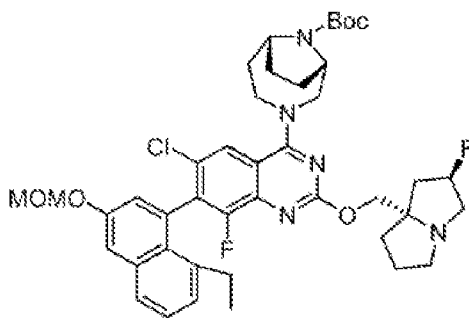
A una solución agitada de 3-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((2R,7aS)-2-fluorotetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 1,113 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 2-(8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (457 mg, 1,336 mmol) y fosfato de tripotasio (solución ac. 1,5 M) (1,484 ml, 2,226 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y a continuación se cargó con Pd(Ph₃P)₄ (129 mg, 0,111 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 minutos y se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento CombiFlash (columna RediSep® de 24 g; éter de pet.-acetato de etilo como eluyente). El producto deseado se eluyó con acetato de etilo al 60-70 % en pet. éter. Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a sequedad a presión reducida para proporcionar 3-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,458 mmol, 41,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI) *m/z*: 764,3 [M+H]⁺.

Preparación del Intermedio 8C: 2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona



Una suspensión de 3-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,262 mmol) en EtOH (2 ml) se trató con NaOH (solución ac. 1 M) (2,62 ml, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (160 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z*: 570,2 [M+H]⁺.

*Preparación del Intermedio 8D: (1S,6R)-3-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo*

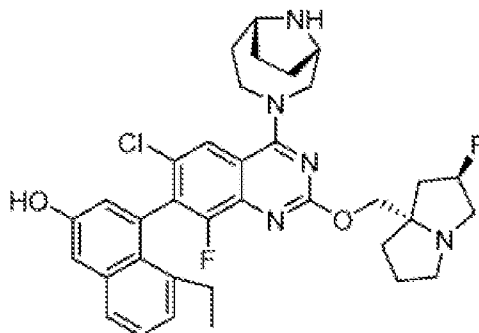


8D

Una solución de 2-[[[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi]-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (160 mg, 0,281 mmol), (1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (76 mg, 0,337 mmol) y BOP (186 mg, 0,421 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con TEA (0,078 ml, 0,561 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento CombiFlash con MeOH al 0-10 %/DCM (con TEA al 0,5 %) para proporcionar el compuesto deseado (15,6*R*)-3-(2-[[[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi]-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,103 mmol, 36,6 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 778,3 [M+H]⁺.

Ejemplos 8-1 y 8-2

15 4-(2-[[[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi]-6-cloro-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il]-5-etilnaftalen-2-ol



20

8-1 (Isómero 1)

8-2 (Isómero 2)

A una solución de (1*S*,6*R*)-3-(2-[[[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi]-6-cloro-7-[8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il]-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (80 mg, 0,103 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió gota a gota HCl (4 M en 1,4-dioxano) (2 ml, 65,8 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se co-distiló con tolueno (dos veces), se neutralizó con DIPEA y se concentró de nuevo a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC preparativa seguido de separación quiral usando HPLC quiral para proporcionar el atropisómero 1 y 2: 4-(2-[[[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi]-6-cloro-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il]-5-etilnaftalen-2-ol.

Condiciones de HPLC preparativa: Nombre de la columna: YMC-EXRS (250 x 21,2 mm), 5 µ; Fase móvil A = bicarbonato de amonio en agua 10 mM, pH 9,5, Fase móvil B = Acetonitrilo: MeOH (1:1), Caudal: 20 ml/min; Tiempo de retención = 12,6 min.

Condiciones quirales preparativas: Nombre de la columna: CELLULOSE-C5 (250 x 21), 5 µ; Fase móvil: DEA al 0,1 % en MeOH; Caudal: 20 ml/min; Tiempo de retención del Pico 1 = 5,3 minutos y Tiempo de retención del Pico 2 =

6,3 minutos.

- 5 Ejemplo 8-1: MS (ESI) m/z: 634,3, [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,0 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,39-5,17 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,95-3,79 (m, 3H), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,12-3,06 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 3H), 1,56-1,30 (m, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
- 10 Ejemplo 8-2: MS (ESI) m/z: 634,3, [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,97 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,87 (d, J=2,6 Hz, 1H), 5,38 - 5,18 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 4H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,47-1,26 (m, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
- 15 Los ejemplos de la Tabla 4 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 8 a partir de materiales de partida apropiados.

Tabla 4

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H
8-3 (Isómero 1)		4-((2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-etilafalen-2-ol	634,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 42 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.03 (ABC, J = 6 Hz, J = 18 Hz, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 6H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 0.84 (t, J = 6 Hz, 3H)
8-4 (Isómero 2)		4-((2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-etilafalen-2-ol	634,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 42 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.03 (ABC, J = 6 Hz, J = 18 Hz, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.12 - 2.95 (m, 3H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 6H), 1.49 - 1.34 (m, 2H), 0.84 (t, J = 6 Hz, 3H)
8-5 (Isómero 1)		4-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-fluoronaftalen-2-ol	624,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (s a, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 5.25 (d, J = 40 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.03 (ABC, J = 6 Hz, J = 18 Hz, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 2.28 - 1.88 (m, 6H), 1.87 - 1.65 (m, 6H)
8-6 (Isómero 2)		4-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-fluoronaftalen-2-ol	624,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (s a, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 5.25 (d, J = 40 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.03 (ABC, J = 6 Hz, J = 18 Hz, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 4H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.15 - 1.92 (m, 6H), 1.91 - 1.69 (m, 6H)

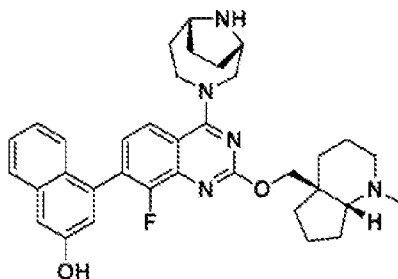
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H
8-7 (isómero 1)		4-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizina-7a-yl)metoxi-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl]naftalen-2-ol	606,5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,97 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 40 Hz, 1H), 4,40 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 2,98 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 4H), 1,95 - 1,73 (m, 7H), 1,49 - 1,47 (m, 2H).
8-8 (isómero 2)		4-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizina-7a-yl)metoxi-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl]naftalen-2-ol	606,5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,99 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 40 Hz, 1H), 4,43 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 4H), 1,95 - 1,73 (m, 7H), 1,63 - 1,39 (m, 2H).
8-9 (isómero 1)		4-((2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizina-7a-yl)metoxi-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl]naftalen-2-ol	606,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,38 - 5,07 (m, 1H), 4,42 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 4H), 1,94 - 1,68 (m, 7H), 1,58 - 1,37 (m, 2H).
8-10 (isómero 2)		4-((2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizina-7a-yl)metoxi-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl]naftalen-2-ol	606,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d a, J = 4,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,37 - 5,09 (m, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 3,89 (d a, J = 4,3 Hz, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 4H), 1,94 - 1,71 (m, 7H), 1,49 (d a, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 9-1

4-(2-[(4a*S*,7a*R*)-1-metil-octahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4a-il]metoxi)-4-[(1*S*, 6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il]naftalen-2-ol

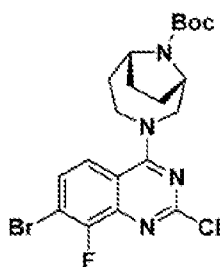
5



9-1

Preparación del Intermedio 9A: (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato *terc*-butilo

10



9A

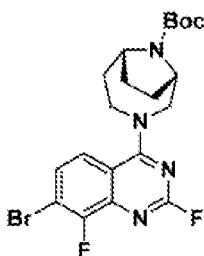
A una solución de 7-bromo-2,4-dicloro-8-fluoroquinazolina (250 mg, 0,845 mmol) y DIEA (148 μ l, 0,845 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió (1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (191 mg, 0,845 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (35 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 35 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc, gradiente de 100:0 a 60:40) para producir (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (362 mg, 0,708 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LCMS (ESI) *m/z*: 486 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 1,14 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)).

15

20

25

Preparación del Intermedio 9B: (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo



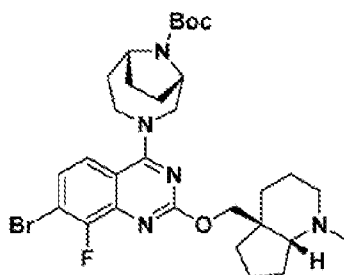
9B

30

Una mezcla de (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de

tert-butilo (362 mg, 0,745 mmol) y fluoruro de potasio (87 mg, 1,490 mmol) en DMSO (5,0 ml) se agitó a 100 °C durante 2 días. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexano-EtOAc, gradiente de 100:0 a 40:60) para producir (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (270 mg, 0,547 mmol, 73,3 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LCMS (ESI) *m/z*: 470 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 1,09 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)).

Preparación del Intermedio 9C: (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-8-fluoro-2-(((4*aS*,7*aR*)-1-metiloctahidro-4*aH*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

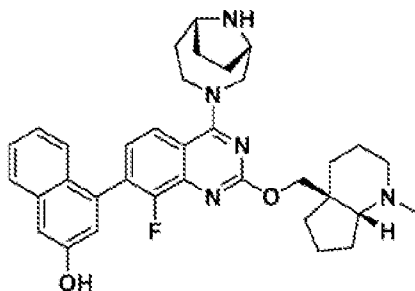


9C

A una solución de ((4*aS*,7*aR*)-1-metiloctahidro-4*aH*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il)metanol (72,9 mg, 0,430 mmol) y (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2,8-difluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (202 mg, 0,430 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (646 μl, 0,646 mmol), la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (columna ISCO C18 de 100 g, caudal = 60 ml/min, gradiente = 20 % de A al 100 % de B en 20 min, A = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), B = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para producir (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-8-fluoro-2-(((4*aS*,7*aR*)-1-metiloctahidro-4*aH*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) *m/z*: 619 [M+H]⁺. Tiempo de retención: 0,88 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)).

Ejemplo 9-1

4-(2-(((4*aS*,7*aR*)-1-metil-octahidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il)metoxi)-4-(((1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol



9-1

Una mezcla de (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-8-fluoro-2-(((4*aS*,7*aR*)-1-metiloctahidro-4*aH*-ciclopenta[*b*]piridin-4*a*-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,032 mmol), 2-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10,67 mg, 0,034 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (1,054 mg, 1,617 μmol) y fosfato de potasio tribásico 2,0 M (48,5 μl, 0,097 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se agitó a 50 °C durante 18 horas. A continuación, a la mezcla se le añadió EtOAc (5 ml) y, a continuación, la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. Una solución del material en bruto de anteriormente en

DCM (0,6 ml), TES (1 gota) y TFA (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Phenomenex, Luna 5 micrómetros 30 x 250 mm, caudal = 30 ml/min, gradiente = 20 % de A al 100 % de B en 12 min, A = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), B = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Las fracciones puras combinadas se cargaron en un cartucho polimérico de modo mixto catiónico Oasis MCX (150 mg), el cartucho se lavó con metanol (30 ml) y el producto se eluyó con amoniaco 0,1 N en metanol (5,0 ml). El eluyente de amoniaco se concentró. A continuación, el producto puro se liofilizó en ACN/H₂O (1:1, 5 ml) para producir el deseado (9,15 mg, 0,015 mmol, 47,2 % de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco. LCMS (ESI) m/z: 582 [M+H]⁺ Tiempo de retención de LC: 0,69 min (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,05 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, a continuación una retención de 0,5 minutos al 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: MS y UV (220 nm)). RMN ¹H (499 MHz, METANOL-d₄) δ 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 4,50 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 1H), 2,90 (t a, J = 5,7 Hz, 1H), 2,69 (ddd, J = 11,6, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 4H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,69 (m, 10H), 1,67 (s a, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H).

Los ejemplos de la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 9-1 a partir de materiales de partida apropiados.

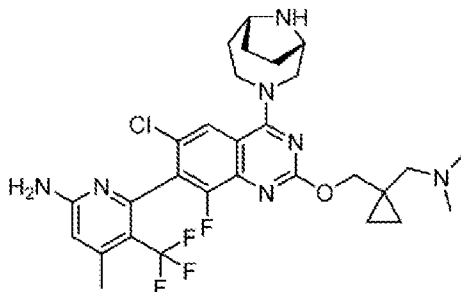
Tabla 5

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H
9-2		4-(2-((4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)-4-[[1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etil-fluoronaftalen-2-ol	600	RMN ¹ H (499 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 10.7, 1.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.35 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 8H), 1.65 - 1.55 (m, 1H)
9-3		4-(2-((4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)-4-[[1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etil-naftalen-2-ol	610	RMN ¹ H (499 MHz, METANOL-d ₄) δ 7.97 - 7.85 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 3H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.14 - 3.92 (m, 2H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 3H), 2.25 - 1.92 (m, 6H), 1.90 - 1.54 (m, 10H), 0.94-0.84 (m, 3H)
9-4		4-(2-((4aS,7aR)-1-metil-octahidro-1H-ciclopenta[b]piridin-4a-il)metoxi)-4-[[1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etil-naftalen-2-ol	624	RMN ¹ H (499 MHz, METANOL-d ₄) δ 7.97 - 7.79 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 4.78 - 4.26 (m, 3H), 4.17 - 3.75 (m, 5H), 3.05 - 2.87 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 1.54 (m, 16H)

Ejemplo 10-1

6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3, 9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il}-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

5



10-1

Preparación del Intermedio 10A: {1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metanol



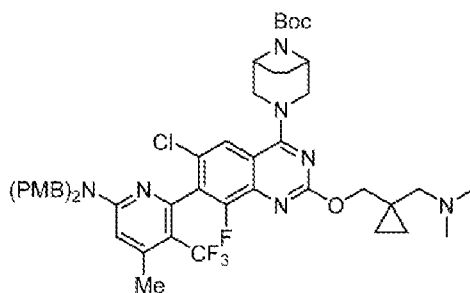
10A

10

A una solución de 1-(dimetilcarbamoyl)ciclopropan-1-carboxilato de metilo (8 g, 46,7 mmol) en THF (150 ml) se le añadió lentamente LiAlH_4 (solución 2,4 M en THF) (38,9 ml, 93 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se enfrió, se interrumpió con agua (20 ml), una solución al 10 % de NaOH (40 ml) y agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar {1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metanol (3,7 g, 28,6 mmol, 61,3 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,30 - 4,15 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 0,54 - 0,47 (m, 2H), 0,39-0,32 (m, 2H).

20

Preparación del Intermedio 10B: 3-[7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



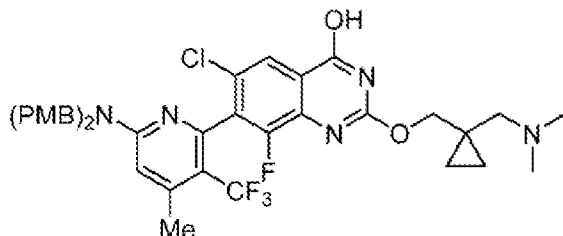
10B

25

A una solución de {1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metanol en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió NaH (29,1 mg, 0,727 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. A continuación, se añadió el Intermedio 3K y la mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente durante un período de 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento CombiFlash (columna RediSep® de 40 g, EtOAc del 50 al 60 %-éter de pet.) para proporcionar 3-[7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,268 mmol, 73,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z : 934,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35

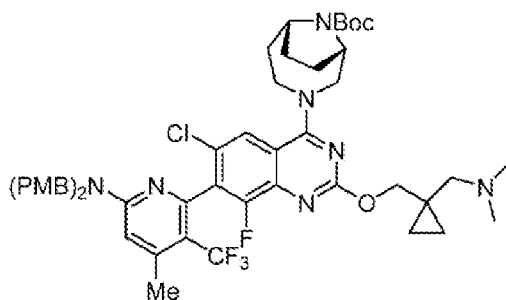
Preparación del Intermedio 10C: 7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-ol



10C

A una solución de 3-[7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,161 mmol) en etanol (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió NaOH (sol. ac. 1 M) (1,605 ml, 1,605 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto de 7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-ol (70 mg, 0,095 mmol, 58,9 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 740,2 (M+H)⁺.

Preparación del Intermedio 10D: (1S,6R)-3-[7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo

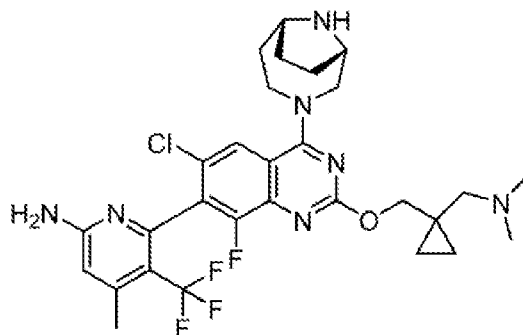


10D

A una solución de 7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-ol (70 mg, 0,095 mmol), (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (25,7 mg, 0,113 mmol) y BOP (62,7 mg, 0,142 mmol) en ACN (3 ml) se le añadió TEA (0,026 ml, 0,189 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (1S,6R)-3-[7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0,074 mmol, 78 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 948,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 10-1

6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4,2,1]nonan-3-il]-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



10-1

- Una solución agitada de TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) y trietilsilano (0,5 ml, 3,13 mmol) se añadió a (1S,6R)-3-[7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-2-{1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,074 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C durante un período de 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se co-distiló con tolueno (dos veces), se neutralizó con DIPEA y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna/dimensiones: Nombre de la columna: Waters XBridge C18 (150 mm x 19 mm de D.I., 5 µ); Fase móvil A = acetato de amonio 10 mM, Fase móvil B = Acetonitrilo; Caudal: 20 ml/min; Tiempo de retención = 1,748 min) para proporcionar 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-[(1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil)metoxi]-8-fluoroquinazolin-7-il}-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,4 mg, 3,68 µmol, 4,98 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 608,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,36 - 5,01 (m, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,32 - 2,27 (m, 2H), 2,21 (m, 7H), 1,91 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 0,64 (m, 2H), 0,46 - 0,38 (m, 2H).

Los ejemplos de la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 10-1 a partir de materiales de partida apropiados.

Tabla 6

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H
10-2		6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl]-8-fluoro-2-[(1-[(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methyl]ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-yl]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	676,3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 3H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 5H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,40 - 2,34 (m, 4H), 2,31 - 2,27 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 0,61 - 0,53 (m, 2H), 0,46 - 0,39 (m, 2H)
10-3		6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl]-8-fluoro-2-[(1-[(3-fluoropiridin-1-yl)methyl]ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-yl]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	666,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (s, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,30 - 4,98 (m, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 3H), 3,91 - 3,63 (m, 3H), 3,01 - 2,73 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 6H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,53 - 1,31 (m, 4H), 1,24 (s, 2H), 0,67 - 0,59 (m, 2H), 0,44 - 0,36 (m, 2H)
10-4		6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl]-8-fluoro-2-[(1-[(3R)-3-fluoropiridin-1-yl)methyl]ciclopropil)metoxi]quinazolin-7-yl]-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	652,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,87 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,28 - 5,02 (m, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,82 - 2,77 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 2,22 - 1,99 (m, 8H), 1,78 - 1,72 (m, 5H), 0,60 (s, a, 2H), 0,42 (s, 2H).

(continuación)

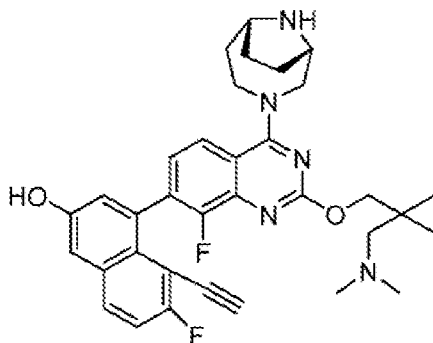
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z: [M+H] ⁺	RMN ¹ H
10-5		6-(2-((2S,7aS)-2-(difluoromethoxy)-hexahidro-1H-pirrolizina-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	686,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 6,66 (t a, J = 69,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 7H), 2,51 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 6H), 2,01 - 1,89 (m, 5H), 1,81 - 1,62 (m, 4H).
10-6		6-(2-((2S,7aS)-2-(difluoromethoxy)-hexahidro-1H-pirrolizina-7a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	686,2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 6,66 (t a, J = 69,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,92 - 4,73 (m, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 2H), 3,09 - 2,81 (m, 7H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 1,88 (m, 6H), 2,03 - 1,90 (m, 5H), 1,88 - 1,60 (m, 4H).
10-7		6-(6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoro-2-((1-{(morfolina-4-il)metil]ciclopropil]metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	650,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 6,84 (s a, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,36 (s a, 1H), 5,07 - 4,97 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 3,53 - 3,51 (m, 8H), 2,42 - 2,33 (m, 8H), 2,30 (d a, J = 3,0 Hz, 2H), 2,18 - 1,84 (m, 4H), 1,69 - 1,28 (m, 1H), 0,62 (s a, 2H), 0,40 (s, 2H).
10-8		6-(6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoro-2-((1-{(piperidin-1-il)metil]ciclopropil]metoxi)quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	648,1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,30 - 4,99 (m, 1H), 4,39 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 8H), 2,04 - 1,69 (m, 3H), 1,51 - 1,27 (m, 7H), 0,65 - 0,52 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H).

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	MS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H
10-9		6-(6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[[1-[(3-fluoropropil)metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-il)metil]ciclopropil)metoxi)piridin-2-amina (trifluorometil)piridin-2-amina	666.2	Datos de RMN no disponibles
10-10		6-(6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[[1-[(3-fluoropropil)metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-il)metil]ciclopropil)metoxi)piridin-2-amina (trifluorometil)piridin-2-amina	666.2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.87 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.65 - 4.44 (m, 1H), 4.37 (d a, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 3H), 3.49 (d a, J = 14.3 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (d a, J = 1.3 Hz, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.56 - 1.30 (m, 4H), 0.67 - 0.59 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H)
10-11		6-(6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[[1-[(4-fluoropropil)metoxi]quinazolin-7-il]-4-metil-5-il)metil]ciclopropil)metoxi)piridin-2-amina (trifluorometil)piridin-2-amina	666.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.89 - 7.86 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.71 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 9H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.67 - 1.52 (m, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.42 - 0.36 (m, 2H)

Ejemplo 11-1

4-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl]-2-[(1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil]metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-yl}-5-etinil-6-fluoronaftalen-2-ol

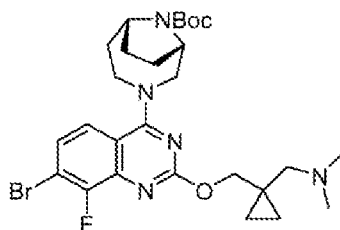
5



11-1

Preparación del Intermedio 11A: (1S,6R)-3-[7-bromo-2-[(1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil]metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-yl]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

10



11A

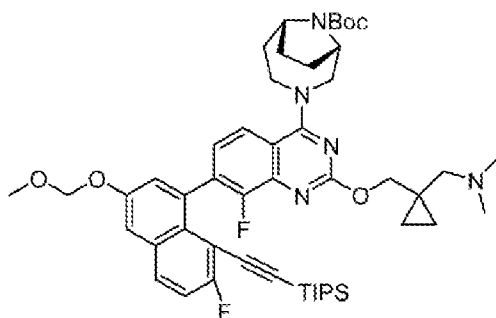
A una solución de (1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)metanol (186 mg, 1,441 mmol) en THF (2 ml) se le añadió lentamente NaH (57,6 mg, 1,441 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió (1S,6R)-3-(7-bromo-2-cloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,720 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en bruto (1S,6R)-3-(7-bromo-2-((1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-yl)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 0,605 mmol, 84 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 580,1 (M+H+2).

15

20

Preparación del Intermedio 11B: (1S,6R)-3-[2-[(1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil]metoxi)-8-fluoro-7-[7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-{2-[tris(propan-2-yl)silil]etinil]naftalen-1-yl]quinazolin-4-yl]-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo.

25

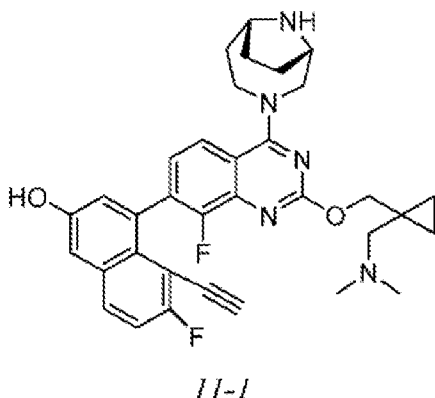


11B

A una solución desgasificada de (1S,6R)-3-(7-bromo-2-((1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)metoxi)-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,519 mmol), ((2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)etnil)triisopropilsilano (319 mg, 0,622 mmol) y Na₂CO₃ (0,778 ml, 1,556 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (36,4 mg, 0,052 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. A continuación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (1S,6R)-3-(2-((1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)metoxi)-8-fluoro-7-(7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,147 mmol, 28,4 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 884,5 (M+1).

Ejemplo 11-1

4-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-({1-[(dimetilamino)metil]ciclopropil}metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etnil-6-fluoronaftalen-2-ol

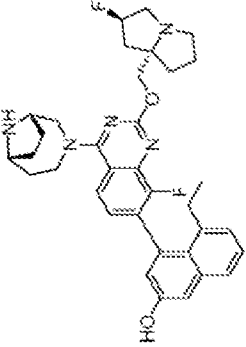
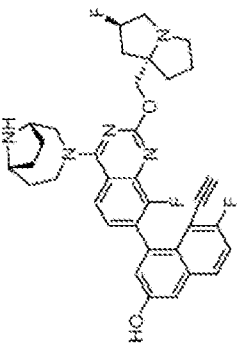
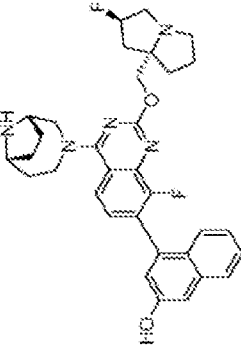
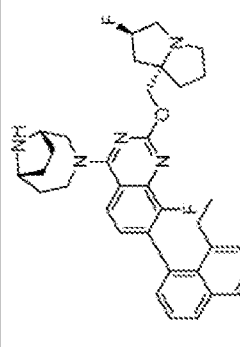


A una solución de 4-(4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-2-((1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-6-fluoro-5-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-2-ol (120 mg, 0,162 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió CsF (123 mg, 0,811 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el residuo en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (Condiciones: Columna: Waters XBridge C18 (19 x 150 mm, partículas de 5 µm); Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: 10-35 % de B durante 20 minutos, a continuación una retención de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) seguido de SFC para proporcionar 4-(4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-2-((1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etnil-6-fluoronaftalen-2-ol (0,9 mg, 1,388 µmol, 0,856 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 584,3 [M+H]⁺.

Los Ejemplos de la Tabla 7 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 11-1 a partir del Intermedio 9A y los materiales de partida apropiados.

Tabla 7

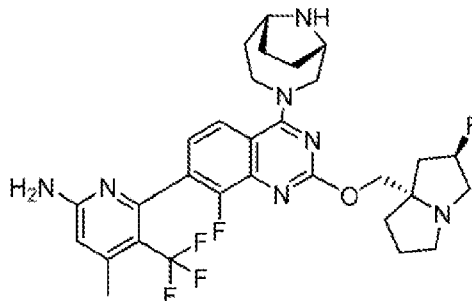
Número de ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	RMN ¹ H
11-2		4-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)metoxi)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl)-5-fluoronafalen-2-ol	590.5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.17-1.92 (m, 6H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.58 - 1.38 (m, 2H).
11-3		4-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)metoxi)-4-((1R,6S)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl)-5-fluoronafalen-2-ol	590.4	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.10 - 3.06 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.14 - 1.97 (m, 6H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).
11-3		4-(4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoro-2-((1-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)metil)ciclo propil)metoxi)quinazolin-7-yl)-5-etilnafalen-2-ol	638.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.23 (m, 3H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 5H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.36 (m, 1H), 1.30 - 1.12 (m, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 1H), 0.90 - 0.76 (m, 3H), 0.62 - 0.55 (m, 2H), 0.47 - 0.39 (m, 2H).
11-4		1-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)metoxi)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl)-8-fluoroisquinolin-3-amina	590.3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 6.30 (s, 2H), 5.38 - 5.20 (m, 2H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.11 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 7H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.18 - 1.93 (m, 6H), 1.87 - 1.56 (m, 4H).

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	RMN ¹ H
11-5		4-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-etilnaftalen-2-ol	600, 1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.88 (d a, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 1.1, 7.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.14 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 1.3, 10.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 2.6, 10.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.14 - 2.97 (m, 3H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.19 - 1.87 (m, 7H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.55 - 1.36 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
11-6		4-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-etil-6-fluoro-2-naftalen-2-ol	614, 2	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.93-7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 2H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 3.77 (m, 4H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.89 - 2.69 (m, 1H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 7H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.57 - 1.36 (m, 2H)
11-7		4-(2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-8-fluoroquinazolin-7-yl-5-etil-6-fluoro-2-naftalen-2-ol	572, 0	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.43 (d a, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 3H), 3.05 - 2.94 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 5H), 1.55 - 1.41 (m, 1H).
11-8		2-((2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-yl)methoxy)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-yl)-7-(8-etilnaftalen-1-yl)-8-fluoroquinazolina	584, 1	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.37 - 5.19 (m, 1H), 4.42 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.13 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 6H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 0.83 (t, J = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 12-1

4-(2-[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol

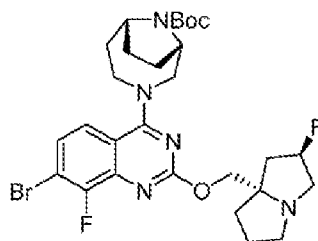
5



12-1

Preparación del Intermedio 12A-1: (1*S*,6*R*)-3-(2-[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-7-bromo-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

10



12A-1

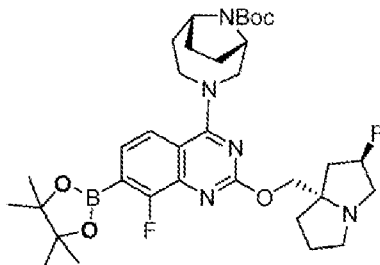
A una solución agitada de ((2*R*,7*aS*)-2-fluorotetrahydro-1*H*-pirrolizin-7*a*(5*H*)-il)metanol (246 mg, 1,544 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (49,4 mg, 2,059 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. A esta mezcla de reacción se le añadió (1*S*,6*R*)-3-(7-bromo-2-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,029 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1*S*,6*R*)-3-(2-[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-7-bromo-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) *m/z*: 608,2 [M+H]⁺.

15

20

Preparación del Intermedio 12A: (1*S*,6*R*)-3-(2-[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-8-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

25



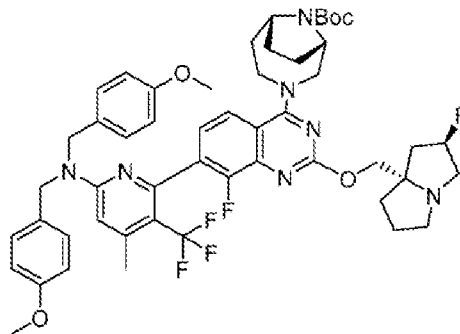
12A

A una solución desgasificada de (1*S*,6*R*)-3-(2-[(2*R*,7*aS*)-2-fluoro-hexahidro-1*H*-pirrolizin-7*a*-il]metoxi)-7-bromo-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,197 mmol), bis(pinacolato)diboro (75 mg, 0,296 mmol), acetato de potasio (38,7 mg, 0,394 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió PdCl₂(dppf) (14,43 mg, 0,020 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se usó más adelante en la siguiente etapa

30

sin tratamiento o purificación adicionales.

Preparación del Intermedio 12B: (1S,6R)-3-(2-[[[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi]-7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

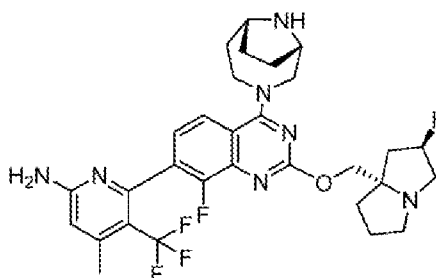


12B

A una solución desgasificada de (1S,6R)-3-(2-[[[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi]-8-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,153 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) (producto en bruto), 6-cloro-N,N-bis(4-metoxibencil)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (CAS: 2411793-22-9) (83 mg, 0,183 mmol) y una solución acuosa 1,5 M de fosfato de tripotasio (0,305 ml, 0,458 mmol) se le añadió PdCl₂(dppf) (11,16 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna RediSep® de 24 g, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 60-100 % en éter de petróleo). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para proporcionar (1S,6R)-3-(2-[[[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi]-7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,074 mmol, 48,6 % de rendimiento) LCMS (ESI) m/z: 944,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 12-1

4-(2-[[[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi]-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol



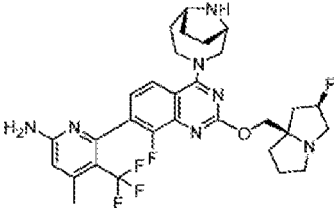
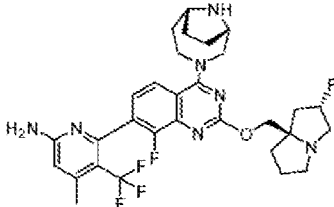
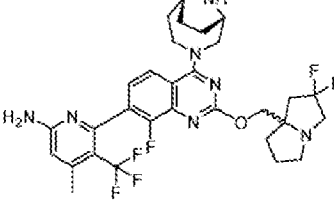
12-1

Una solución agitada de TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) y trietilsilano (0,5 ml, 3,13 mmol) se añadió a (1S,6R)-3-(2-[[[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi]-7-(6-{bis[(4-metoxifenil)metil]amino}-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-8-fluoroquinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,074 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se co-distiló con tolueno (dos veces), se neutralizó con DIPEA y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto, que se purificó por HPLC preparativa [Condiciones de HPLC: Columna/dimensiones: Nombre de la columna: Kinetex EVO (250 mm x 21 mm de D.I., 5 µ); Fase móvil A = Bicarbonato de amonio 10 mM en agua pH 9,5, Fase móvil B = acetonitrilo:MeOH (1:1), Caudal: 19 ml/min; Tiempo de retención = 11,72 min] para proporcionar 6-(2-[[[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi]-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (18 mg, 0,030 mmol, 40,2 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 604,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 2H), 6,47 - 6,44 (m, 1H), 5,39 -

5,15 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,37 - 2,35 (m, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 3H), 1,84-1,80 (s, 3H), 1,79 - 1,68 (m, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 2H).

- 5 Los ejemplos de la Tabla 8 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 12-1 a partir de los materiales de partida apropiados.

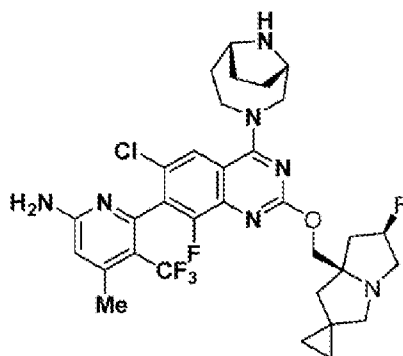
Tabla 8

Número de ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS (M+H) ⁺	RMN ¹ H
12-2		6-(2-((2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	603,8	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,46 - 5,27 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 8H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H)
12-3		6-(2-((2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	604,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,76 (s a, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,34-5,23 (m, 1H), 5,08 (s a, 1H), 4,19 - 3,92 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 8H), 2,92 - 2,68 (m, 3H), 2,36 (s a, 3H), 2,32 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,73 (m, 5H), 1,44 - 1,41 (m, 1H).
12-4		6-(4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il)-2-((2,2-difluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il)metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	622,3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 8H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H)

10 *Ejemplo 13-1*

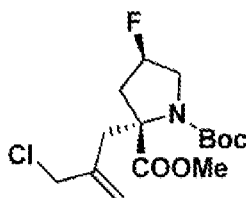
6-(2-((6'R,7'aR)-6'-fluoro-hexahidroespiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7'a-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-

diazabicciclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



13-1

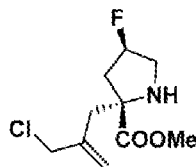
- 5 Preparación del Intermedio 13A: 2-metil (2R,4R)-2-(2-(clorometil)alil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)



13A

- 10 A una solución agitada de 2-metil (2S,4R)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (50 g, 202 mmol a -45 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, 303 ml, 303 mmol) durante 30 min mientras se mantuvo la temperatura a -45 °C. Después de la agitación a esta temperatura durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (30,3 g, 243 mmol) en THF anhidro (300,0 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con una solución saturada de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Grace, 350 g, a presión, paquete seco) sobre gel de sílice (malla de 230-400) eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener 2-metil (2R,4R)-2-(2-(clorometil)alil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (64 g, 91 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ESI) m/z: 336,1 [M+H]⁺.

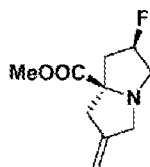
Preparación del Intermedio 13B: (2R,4R)-2-(2-(clorometil)alil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo



13B

- 30 A una solución agitada de 2-metil (2R,4R)-2-(2-(clorometil)alil)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (64 g, 191 mmol) en DCM anhidro (600 ml) se le añadió una solución de HCl (4,0 M en dioxano, 119 ml, 476 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h seguida de concentración a presión reducida para obtener (2R,4R)-2-(2-(clorometil)alil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo, HCl (50 g, 180 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo pálido. LCMS (ESI) m/z: 236,2 [M+H]⁺.

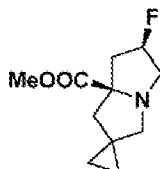
Preparación del Intermedio 13C: (2R,7aR)-2-fluoro-6-metilentetrahidro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo



13C

A una solución agitada de (2R,4R)-2-(2-(clorometil)alil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo (50 g, 212 mmol) en acetonitrilo anhidro (500 ml) se le añadió TEA (44,4 ml, 318 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y a continuación se trató con una solución acuosa de bicarbonato (70 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2R,7aR)-2-fluoro-6-metilenotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (35 g, 176 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo.

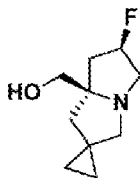
Preparación del Intermedio 13D: (6'R,7a'R)-6'fluorodihidro-1'H,3'H espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-carboxilato de metilo



13D

A una solución agitada de (2R,7aR)-2-fluoro-6-metilenotetrahydro-1H-pirrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (2,0 g, 10,04 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió diiodometano (3,64 ml, 45,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de la adición gota a gota de dietilcinc (50,2 ml, 50,2 mmol) (solución 1 M en hexano). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de inactivarla con NH₄Cl ac. saturado (5 ml). La suspensión se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra) usando acetato de etilo al 40-50 % en éter de petróleo para obtener el (6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,05 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

Preparación del Intermedio 13E: ((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metanol

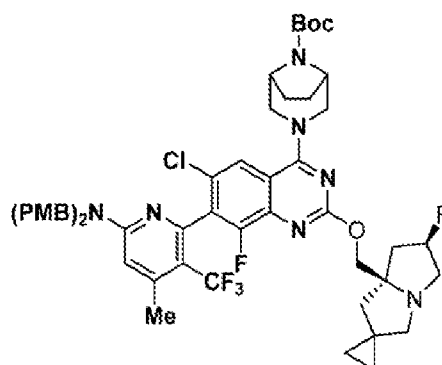


13E

A una solución agitada de (6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-carboxilato de metilo (2,0 g, 9,38 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LiAlH₄ (4,69 ml, 9,38 mmol, 2 M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h seguido de inactivación con cloruro de amonio ac. saturado a 0 °C. Una vez cesó la efervescencia, se añadió sulfato de sodio anhidro a la mezcla de reacción, seguido de DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos antes de la filtración. El filtrado se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metanol (110 mg, 0,592 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

Preparación del Intermedio 13F: 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-

fluoro-2-(((6'R,7a''R)-6''-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo



13F

5

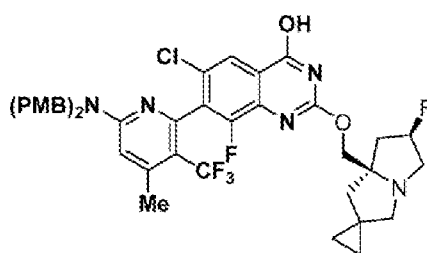
A una solución agitada de ((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metanol (0,090 g, 0,485 mmol) en THF anhidro (5,0 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,019 g, 0,485 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución del Intermedio 3K (0,2 g, 0,242 mmol) en THF (2 ml) mientras se mantuvo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Grace, 50 g, a presión, paquete seco) sobre alúmina neutra utilizando acetato de etilo al 50-100 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener 3-(7-(6-(bis(4- metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (0,21 g, 0,199 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/z*: 990,4 [M+H]⁺.

10

15

20

Preparación del Intermedio 13G: 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol



13G

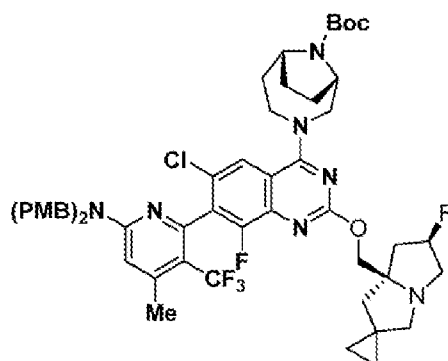
25

A una solución agitada de 3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,242 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió una solución al 10 % de NaOH (2,42 ml, 2,423 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, Al₂O₃- neutra) usando acetato de etilo al 30-40 % en éter de petróleo para obtener 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (172 mg, 0,110 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso. LCMS (ESI) *m/z*: 796,2 [M+H]⁺.

30

35

Preparación del Intermedio 13H: (1*S*,6*R*)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a''R)-6''-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo

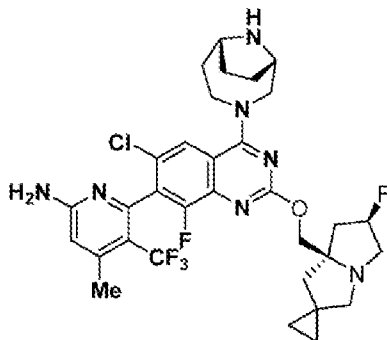


13H

A una solución agitada de 7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-ol (0,17 g, 0,214 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadieron BOP (0,142 g, 0,320 mmol) y TEA (0,045 ml, 0,320 mmol). Después de la agitación durante 5 min, se añadió (1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (0,097 g, 0,427 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar 70 mg de producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Biotage, alúmina neutra) usando el 30-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar (1S,6R)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,103 mmol, 48 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 1004,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 13-1

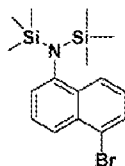
6-(2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)-6-cloro-4-((1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-3-il)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



13-I

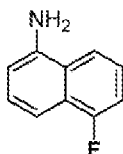
A una solución agitada de (1S,6R)-3-(7-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)-4-metil-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-cloro-8-fluoro-2-(((6'R,7a'R)-6'-fluorodihidro-1'H,3'H-espiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7a'(5'H)-il)metoxi)quinazolin-4-il)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (0,15 g, 0,149 mmol) en TFA (1 ml) se le añadieron agua (0,01 ml) y trietilsilano (0,024 ml, 0,149 mmol). La reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto, que se purificó por HPLC preparativa [Columna: Xbridge C18 (250 x 19)mm, 5 micrómetros, Fase móvil A: Formiato de amonio al 0,1 % en agua, Fase móvil B: Acetonitrilo, Flujo: 15 ml/min, fase móvil B de grado 30-70 % en fase móvil A en 15 min] para obtener el compuesto deseado (10 mg, 0,012 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/z: 664,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: RMN ¹H (400 MHz, CD₃SOCD₃, 298 K) δ: 8,27 - 8,16 (m, 1H), 7,96 - 7,78 (m, 1H), 6,92 - 6,76 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,54 - 5,24 (m, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 3H), 3,08 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 5H), 2,68 (td, J = 1,8, 3,5 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 3H), 2,13 - 1,71 (m, 5H), 1,46 (s a, 1H), 0,63 - 0,36 (m, 2H) ppm.

Preparación del Intermedio 14-1: N-(5-bromonaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina



A una solución agitada de 5-bromonaftalen-1-amina (40 g, 180 mmol) en THF anhidro (650 ml) en una atmósfera de N₂ a -78 °C, se le añadió gota a gota LiHMDS (solución 1 M en THF, 396 ml, 396 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 20 °C durante 30 min y a continuación se enfrió de nuevo a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de TMSCl (48,3 ml, 378 mmol) en THF anhidro a -78 °C y se calentó lentamente a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto. El residuo en bruto se disolvió en hexano (100 ml) y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color rojo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200) utilizando éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar N-(5-bromonaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (61 g, 166 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo. LCMS (ESI) m/z: 366,45 [M+H]⁺.

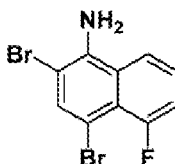
Preparación del Intermedio 14-2: 5-fluoronaftalen-1-amina



14-2

A una solución agitada de N-(5-bromonaftalen-1-il)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (100 g, 273 mmol) en THF anhidro (1400 ml) en una atmósfera de N₂ a -78 °C se le añadió gota a gota n-butil litio (164 ml, 409 mmol) durante 30 min. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min, y a continuación se añadió gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (138 g, 437 mmol) en THF anhidro (400 ml) a -78 °C durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a 20 °C durante 1 h, se diluyó con agua enfriada con hielo (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200) usando acetato de etilo al 10-20 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener un compuesto semipuro, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de fase inversa usando acetonitrilo al 80 % en formiato de amonio al 0,01 % en agua. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 5-fluoronaftalen-1-amina (20 g, 115 mmol, 42,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) m/z: 162,19 [M+H]⁺.

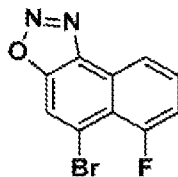
Preparación del Intermedio 14-3: 2,4-dibromo-5-fluoronaftalen-1-amina



14-3

A una solución agitada de 5-fluoronaftalen-1-amina (40 g, 228 mmol) en ácido acético (800 ml) a 0 °C se le añadió cuidadosamente bromo (25,9 ml, 502 mmol) durante 30 min y la mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con ácido acético (2 x 200 ml). El residuo se suspendió en una solución al 10 % de NaOH (600 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (200 ml) y se secó a presión reducida para obtener la 2,4-dibromo-5-fluoronaftalen-1-amina en bruto (66 g, 170 mmol, 74,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 319,98 [M+H]⁺.

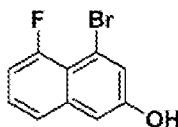
Preparación del Intermedio 14-4: 5-bromo-6-fluoronafto[1,2-d][1,2,3]oxadiazol



14-4

- 5 A una solución agitada de 2,4-dibromo-5-fluoronaftalen-1-amina (66 g, 170 mmol) en ácido acético (1000 ml) se le añadió ácido propiónico (136 ml, 1815 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió en porciones nitrito de sodio (17,56 g, 255 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se calentó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (2000 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. El sólido se lavó con agua (2 x 500 ml) y se secó a presión reducida para obtener 5-bromo-6-fluoronafto[1,2-d][1,2,3]oxadiazol en bruto (40 g, 118 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS (ESI) m/z: 265,9 [M+H]⁺.

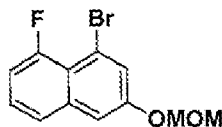
Preparación del Intermedio 14-5: 4-bromo-5-fluoronaftalen-2-ol



14-5

- 15 A una solución agitada de 5-bromo-6-fluoronafto[1,2-d][1,2,3]oxadiazol (40 g, 118 mmol) en etanol (500 ml) y tetrahidrofurano (250 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones NaBH₄ (8,91 g, 235 mmol) durante 30 min. La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a continuación se calentó a 25 °C. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio ac. (20 ml) y se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml), los productos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-bromo-5-fluoronaftalen-2-ol (30 g, 86 mmol, 73 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z: 241,08 [M+H]⁺.

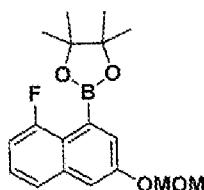
- 25 Preparación del Intermedio 14-6: 1-bromo-8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftaleno



14-6

- 30 A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoronaftalen-2-ol (30 g, 86 mmol) y DIPEA (22,50 ml, 129 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota MOM-Cl (7,83 ml, 103 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bromo-8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftaleno (20,5 g, 68,3 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) m/z: 285,01 [M+H]⁺.

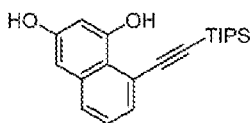
- 40 Preparación del Intermedio 14-7: 1-bromo-8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftaleno



14-7

A una solución desgasificada de 1-bromo-8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftaleno (15 g, 50,0 mmol), bis-pinacolatodiboro (25,4 g, 100 mmol) y acetato de potasio (14,72 g, 150 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3,66 g, 5,00 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 2-4 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar una goma de color pardo que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de fase inversa usando acetonitrilo al 80 % en el 0,01 % de formiato de amonio en agua como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 2-(8-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9 g, 26,6 mmol, 53,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/z : 332,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,52 (d, $J = 0,80$ Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 1,20, 7,60$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,46 (s, 12H) ppm.

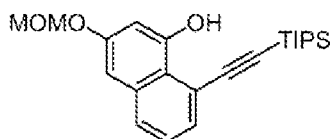
Preparación del Intermedio 15-1: 8-((triisopropilsilil)etnil)naftaleno-1,3-diol



15-1

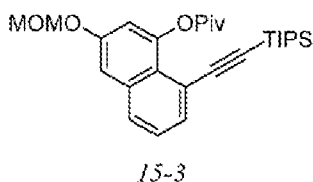
A una solución agitada de naftaleno-1,3-diol (20 g, 125 mmol), bromoetnil)triisopropilsilano (34,3 g, 131 mmol) y acetato de potasio (24,51 g, 250 mmol) en dioxano anhidro (200 ml) se le añadió dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (7,65 g, 12,49 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), el filtrado se combinó y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 12-15 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 8-((triisopropilsilil)etnil)naftaleno-1,3-diol (30 g, 85 mmol, 67,7 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 341,55 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Intermedio 15-2: 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ol

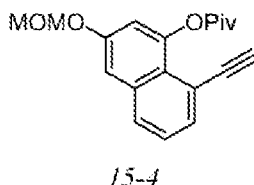


15-2

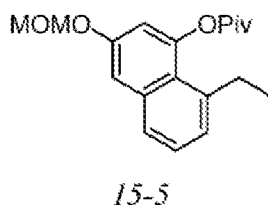
A una solución agitada de 8-((triisopropilsilil)etnil)naftaleno-1,3-diol (25 g, 73,4 mmol) en DCM anhidro (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió DIPEA (38,5 ml, 220 mmol) a -10 °C. Después de 10 min, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota MOM-Cl (6,13 ml, 81 mmol) durante 20 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM y se lavó con 200 ml de salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ol (21 g, 53,5 mmol, 72,9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z : 385,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Intermedio 15-3: *Pivalato de 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ilo*

- 5 A una solución agitada de 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ol (20 g, 52,0 mmol), TEA (21,75 ml, 156 mmol), DMAP (1,271 g, 10,40 mmol) en DCM anhidro (200 ml) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (12,80 ml, 104 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de DCM y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 10-15 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener pivalato de 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ilo (23 g, 49,1 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 469,2 [M+H]⁺.

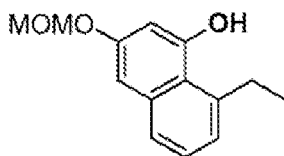
Preparación del Intermedio 15-4: *Pivalato de 8-etnil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo*

- 20 A una solución agitada de pivalato de 3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ilo (12 g, 25,6 mmol) en DMF anhidro (130 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió CsF anhidro (27,2 g, 179 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 5-8 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener pivalato de 8-etnil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (7 g, 20,62 mmol, 81 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 313,3 [M+H]⁺.

Preparación del Intermedio 15-5: *Pivalato de 8-etil-3-metoximetoxi)naftalen-1-ilo*

- 35 A una solución agitada de pivalato de 8-etnil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (7 g, 22,41 mmol) en metanol anhidro (70 ml) se le añadió Pd/C (1,4 g, 13,16 mmol) a 25 °C. La suspensión se desgasificó a presión reducida y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar pivalato de 8-etil-3-metoximetoxi)naftalen-1-ilo (6,56 g, 17,83 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 316,1 [M+H]⁺.

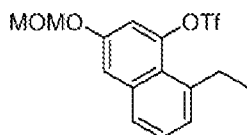
Preparación del Intermedio 15-6: *8-etil-3-metoximetoxi)naftalen-1-ol*



15-6

A una solución agitada de pivalato de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (10 g, 31,6 mmol) en THF:agua:MeOH (5:1:5) se le añadió LiOH anhidro (1,135 g, 47,4 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 25-30 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ol (6 g, 25,8 mmol, 82 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 233,2 [M+H]⁺.

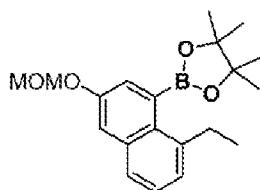
Preparación del Intermedio 15-7: *Trifluorometanosulfonato de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo*



15-7

A una solución agitada de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ol (3 g, 12,92 mmol) y DIPEA (22,50 ml, 129 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a -40 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota Tf₂O (2,182 ml, 12,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 ml) y se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (3,5 g, 9,03 mmol, 69,9 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 365,3 [M+H]⁺.

Preparación del Intermedio 15-8: *2-(8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano*

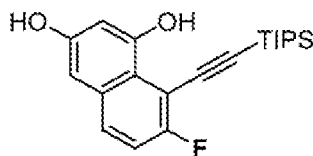


15-8

A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (7,4 g, 20,31 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se le añadieron bis(pinacolato)borano (12,89 g, 50,8 mmol) y acetato de potasio (5,98 g, 60,9 mmol). La mezcla se desgasificó, se purgó con nitrógeno durante 5 min y se añadió PdCl₂(dppf) (1,659 g, 2,031 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a una temperatura de 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 2-4 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar una goma de color pardo que se purificó de nuevo por cromatografía en columna de fase inversa usando acetonitrilo al 80 % en el 0,01 % de formiato de amonio en agua como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 2-(8-etil-3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,5 g, 13,10 mmol, 64,5 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 344,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):

δ 7,62 (dd, $J = 0,80, 8,00$ Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 0,40$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,21 (c, $J = 7,20$ Hz, 2H), 1,46 (s, 12H), 1,38 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H) ppm.

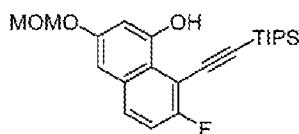
Preparación del Intermedio 16-1: 7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etnil)naftaleno-1,3-diol



16-1

A una solución agitada de 7-fluoronaftaleno-1,3-diol (20 g, 112 mmol), (bromoetnil)triisopropilsilano (30,8 g, 118 mmol) y acetato de potasio (22,03 g, 225 mmol) en dioxano anhidro (200 ml) se le añadió dímero de dicloro(*p*-cimeno)rutenio (II) (6,87 g, 11,23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). El filtrado se recogió y se concentró al vacío para obtener el residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etnil)naftaleno-1,3-diol (32 g, 88 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z : 359,1 $[M+H]^+$.

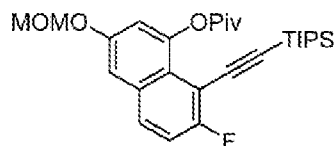
Preparación del Intermedio 16-2: 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ol.



16-2

A una solución agitada de 7-fluoro-8-((triisopropilsilil)etnil)naftaleno-1,3-diol (10 g, 27,9 mmol) en DCM anhidro (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió DIEA (14,61 ml, 84 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min antes de la adición gota a gota de MOM-Cl (2,54 ml, 33,5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ol (10 g, 24,84 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 403,1 $[M+H]^+$.

Preparación del Intermedio 16-3: Pivalato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ilo

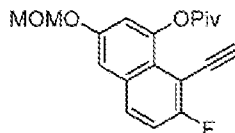


16-3

A una solución agitada de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ol (17 g, 42,2 mmol) en DCM anhidro (170 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron TEA (17,66 ml, 127 mmol) y DMAP (1,032 g, 8,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 min antes de la adición gota a gota de cloruro de pivaloilo (6,23 ml, 50,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 20-25 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener pivalato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-

ilo (19 g, 35,1 mmol, 83 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 487,2 [M+H]⁺.

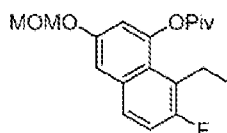
Preparación del Intermedio 16-4: *Pivalato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ilo*



16-4

A una solución agitada de pivalato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-((triisopropilsilil)etnil)naftalen-1-ilo (20 g, 41,1 mmol) en DMF anhidro (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió CsF (43,7 g, 288 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 5-8 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener pivalato de 8-etnil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (12 g, 32,7 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 331,2 [M+H]⁺.

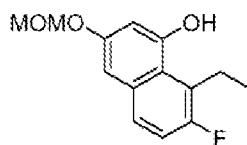
Preparación del Intermedio 16-5: *Pivalato de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo*.



16-5

A una solución agitada de pivalato de 8-etnil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (15 g, 45,4 mmol) en etanol (150 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (3 g, 28,2 mmol) a 25 °C. La suspensión se desgaseó a presión reducida y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar pivalato de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (14 g, 34,3 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z: 335,1 [M+H]⁺.

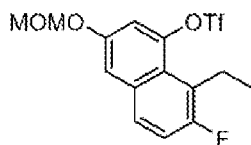
Preparación del Intermedio 16-6: *8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ol*



16-6

A una solución agitada de pivalato de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (5 g, 14,95 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió LiOH anhidro (0,537 g, 22,43 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 25-30 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ol (3,5 g, 12,59 mmol, 84 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 251,2 [M+H]⁺.

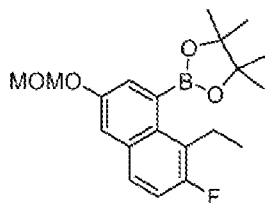
Preparación del Intermedio 16-7: *Trifluorometanosulfonato de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo*



16-7

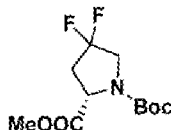
A una solución agitada de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ol (1,5 g, 5,99 mmol) y DIEA (3,66 ml, 20,98 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a -10 °C se le añadió gota a gota TiF_4 (1,215 ml, 7,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (500 ml) y a continuación se extrajo con DCM (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice 100-200) usando acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar trifluorometanosulfonato de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (1,8 g, 4,66 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/z : 383,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación del Intermedio 16-8: 2-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo (2,5 g, 6,54 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (80 ml) se le añadieron bispinacolatoborano (4,15 g, 16,35 mmol) y acetato de potasio (1,925 g, 19,62 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 5 min. A continuación, se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,534 g, 0,654 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (malla de sílice de 100-200) usando acetato de etilo al 2-4 % en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para proporcionar una goma de color pardo que se purificó de nuevo por cromatografía en columna de fase inversa usando acetonitrilo al 80 % en el 0,01 % de formiato de amonio en agua como eluyente. Las fracciones puras se concentraron a presión reducida para obtener 22-(8-etil-7-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-1-ilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,8 g, 4,99 mmol, 76 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z : 329 $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (t, J = 9,60 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,03 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 1,39 (s, 12H), 1,19 (t, J = 7,20 Hz, 3H) ppm.

Preparación del Intermedio 17-1: 2-Metil-(S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)

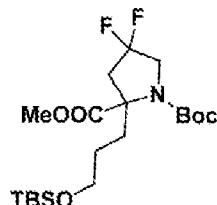


A una solución agitada de 2-metil (S)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (30,0 g, 123 mmol) en DCM (20,0 ml) se le añadió gota a gota DAST (81 ml, 617 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución saturada de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Grace, 340 g, a presión, paquete seco) sobre sílice (malla 230-400) eluyendo con acetato de etilo al 20-50 % en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a presión reducida para obtener 2-metil (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (28 g, 90 mmol,

73,4 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo pálido. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 166,2 $[M+H-Boc]^+$.

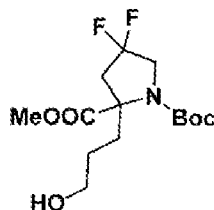
Preparación del Intermedio 17-2: 2-Metil-2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo)

5



A una solución agitada de 2-metil (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (28 g, 106 mmol) en THF (300,0 ml) se le añadió gota a gota LiHMDS (158 ml, 158 mmol) a -45°C . La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de 3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (40,1 g, 158 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a continuación se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y a continuación se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con el 20-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 2-metil-2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (35 g, 80 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo pálido. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 388,2 $[M+H-Boc]^+$.

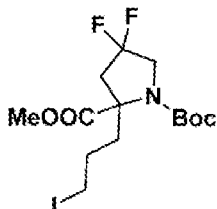
Preparación del Intermedio 17-3: 2-metil-4,4-difluoro-2-(3-hidroxipropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo)



A una solución agitada de 2-metil-2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propil)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (35,0 g, 80 mmol) en THF (50 ml) a 25°C se le añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 80 ml, 80 mmol) y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (90 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo en bruto en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para obtener 2-metil-4,4-difluoro-2-(3-hidroxipropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (20 g, 57,9 mmol, 72,4 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo pálido. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 224,2 $[M+H-Boc]^+$.

Preparación del Intermedio 17-4: 2-metil-4,4-difluoro-2-(3-yodopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo)

35



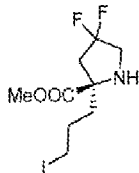
A una solución agitada de 2-metil-4,4-difluoro-2-(3-hidroxipropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (20 g, 61,9 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C se le añadieron trifenilfosfina (48,7 g, 186 mmol), imidazol (8,42 g, 124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min antes de la adición de yodo (62,8 g, 247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y a continuación se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (30 ml). La suspensión se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10-20 % en

40

éter de petróleo para obtener 2-metil-4,4-difluoro-2-(3-yodopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (20 g, 46,1 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 333,0 $[M+H-Boc]^+$.

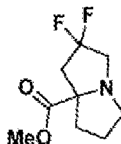
Preparación del Intermedio 17-5: 4,4-difluoro-2-(3-yodopropil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

5



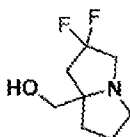
A una solución agitada de 2-metil-4,4-difluoro-2-(3-yodopropil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) (15 g, 34,6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 8,66 ml, 34,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente para obtener el residuo en bruto de (S)-4,4-difluoro-2-(3-yodopropil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo.HCl (11,5 g, 31,1 mmol, 90 % de rendimiento), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional alguna. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 334,1 $[M+H]^+$.

15 Preparación del Intermedio 17-6: 2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo



A una solución agitada de 4,4-difluoro-2-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo.HCl (11,5 g, 51,5 mmol) en THF (120,0 ml) se le añadió TEA (35,9 ml, 258 mmol) a 0 °C seguido de calentamiento a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (alúmina neutra) usando acetato de etilo al 40-50 % en éter de petróleo para obtener 2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (6 g, 43,5 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo.

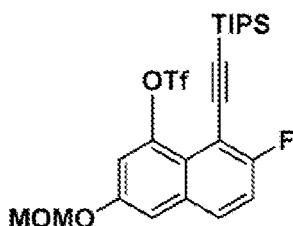
25 Preparación del Intermedio 17-7: (2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-il)metanol



A una solución agitada de 2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-carboxilato de metilo (12,0 g, 58,5 mmol) en THF anhidro (20,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota $LiAlH_4$ (117 ml, 117 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h antes de inactivarla con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) a 0 °C. Cuando cesó la efervescencia, se añadió sulfato de sodio anhidro a la mezcla de reacción, seguido de diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto de (2,2-difluorotetrahydro-1H-pyrrolizin-7a(5H)-il)metanol (4,1 g, 23,02 mmol, 39,4 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo pálido. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 178,1 $[M+H]^+$.

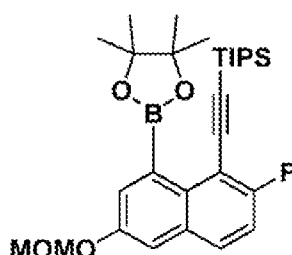
Preparación del Intermedio 18-1: Trifluorometanosulfonato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-{2-[tris(propan-2-il)silil]etil}etil}naftalen-1-ilo

40



A una solución de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-{2-[tris(propan-2-il)silil]jetinil}naftalen-1-ol (Intermedio 16-2) (8,6 g, 22,25 mmol) y DIPEA (11,66 ml, 66,7 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió gota a gota anhídrido triflico (5,64 ml, 33,4 mmol) a -40 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el instrumento CombiFlash (80 g de columna RediSep®, EtOAc del 5 al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-{2-[tris(propan-2-il)silil]jetinil}naftalen-1-ilo (8,5 g, 16,39 mmol, 73,7 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (dd, J = 9,3; 5,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,31-1,08 (m, 21H).

Preparación del Intermedio 18-2: {2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]jetinil}tris(propan-2-il)silano



5

A una solución desgasificada de trifluorometanosulfonato de 7-fluoro-3-(metoximetoxi)-8-{2-[tris(propan-2-il)silil]jetinil}naftalen-1-ilo (4,0 g, 7,48 mmol), acetato de potasio (2,203 g, 22,45 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,80 g, 14,96 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,547 g, 0,748 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un instrumento CombiFlash (columna RediSep® de 40 g, EtOAc al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar {2-[2-fluoro-6-(metoximetoxi)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]jetinil}tris(propan-2-il)silano (2,4 g, 4,68 mmol, 62,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) m/z = 513,4 [M+1]⁺.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo de alteración de KRAS^{G12D} RAF

El KRAS G12D recombinante cargado con GMPPNP (5 nM) se trató con el compuesto a temperatura ambiente durante 20 minutos en un tampón de ensayo (50 mM Tris pH 7,5, NaCl 100 mM, MgCl₂ 1 mM, DTT 1 mM, 100 µg/ml de BSA). Se añadió GST-RAF1 RBD recombinante (9 nM), seguido de la adición de SA-Tb (0,25 nM), y la mezcla de reacción se incubó durante 3 horas. Se midió la señal HTRF (PerkinElmer Envision), se calculó la relación de señal (λ_{em} 520/λ_{em} 495) y los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de la curva dosis-respuesta.

Ensayo de intercambio de nucleótidos KRAS^{G12D}

El KRAS G12D recombinante cargado con GDP (20 nM) se trató con el compuesto a temperatura ambiente durante 20 minutos en un tampón de ensayo (Hepes 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, Igepal-CA630 al 0,0025 %, BSA al 0,05 %, DTT 1 mM, SA-Tb 0,5 nM). Se añadieron GDP marcado con BIODIPY (400 nM) y SOS recombinante (10 nM) y la reacción se incubó durante 30 minutos. Se midió la señal HTRF (PerkinElmer Envision), se calculó la relación de señal (λ_{em} 520/λ_{em} 495) y los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de la curva dosis-respuesta.

La Tabla 9 muestra los valores de CI₅₀ de los compuestos descritos en el presente documento.

Tabla 9

N.º de ejemplo	Ensayo de alteración de KRAS ^{G12D} RAF (CI ₅₀ , □M)	Ensayo de intercambio de nucleótidos KRAS ^{G12D} (CI ₅₀ , □M)
1-1	41,99	33,33
1-2	>100	13,66

(continuación)

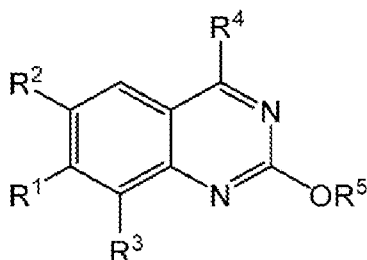
<i>N.º de ejemplo</i>	<i>Ensayo de alteración de KRAS^{G12D} RAF (CI₅₀, $\square$M)</i>	<i>Ensayo de intercambio de nucleótidos KRAS^{G12D} (CI₅₀, $\square$M)</i>
2-1	6,19	0,04
2-2	10,88	0,14
3	0,05	<0,002
4-1	0,06	0,005
4-2	0,43	0,006
4-3	0,52	0,02
4-4	1,81	0,010
5	2,87	<0,002
6	3,68	0,01
7	0,48	<0,002
8-1	5,7	0,04
8-2	19,6	1,3
8-3	17,3	0,07
8-4	37,8	7,7
8-5	0,07	ND
8-6	3,6	0,07
8-7	0,51	0,006
8-8	15,5	0,3
8-9	0,7	0,005
8-10	14,2	0,50
9-1	5,1	0,04
9-2	2,0	0,03
9-3	3,0	0,05
9-4	0,2	0,02
10-1	1,0	0,007
10-2	1,0	0,006
10-3	2,7	0,01
10-4	41,5	0,11
10-5	81	0,9
10-6	>100	0,2
10-7	12,1	0,06
10-8	2,6	0,02
10-9	51,0	0,41
10-10	2,4	0,02
11-1	2,7	0,06
11-2	1,0	0,01

(continuación)

<i>N.º de ejemplo</i>	<i>Ensayo de alteración de KRAS^{G12D} RAF (CI₅₀, μM)</i>	<i>Ensayo de intercambio de nucleótidos KRAS^{G12D} (CI₅₀, μM)</i>
11-3	2,0	0,30
11-4	43,1	2,2
11-5	3,2	0,03
11-6	0,17	0,02
11-7	5,1	0,06
11-8	54,4	2,0
12-1	6,3	0,03
12-2	80,0	0,33
12-4	>100	1,1
13-1	0,22	0,01

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



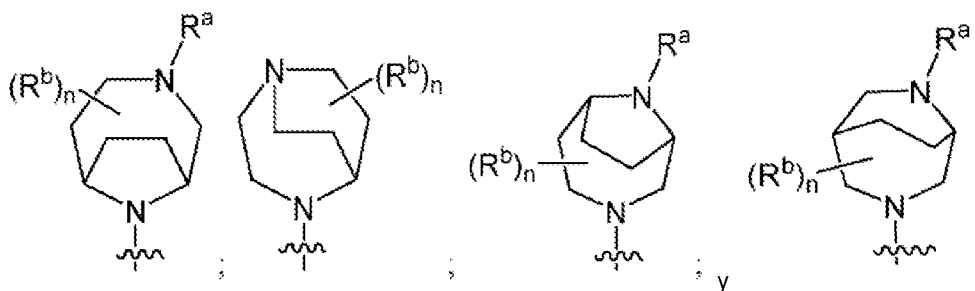
(I);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R¹ es arilo o heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, amino, aminoalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₄, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxilo e hidroxialquilo C₁-C₃;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, ciano, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo;

R⁴ se selecciona entre:



en donde

R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^b se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, halo e hidroxilo; o, como alternativa, dos grupos R^b geminales, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y



denota el punto de unión al resto de la molécula original;

R⁵ es -(alquil C₁-C₃)-R⁶ o -(alquil C₁-C₆)NR^cR^d, en donde R⁶ se selecciona entre:

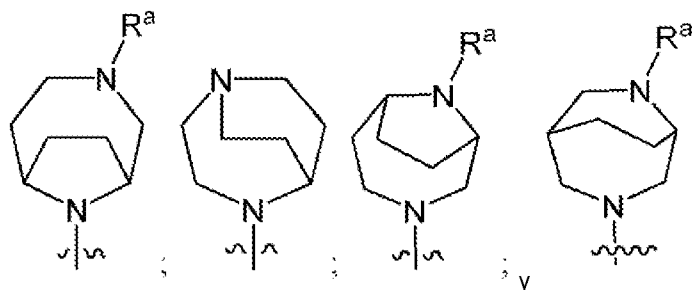
un cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con NR^cR^d(alquilo C₁-C₃); y

un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de cinco a diez miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado entre oxígeno o nitrógeno, en donde el anillo contiene de cero a tres dobles enlaces y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxilo; en donde

R^c y R^d, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cinco a diez miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, bencilo, halo, haloalquilo C₁-C₃, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₃, y oxo; o

uno de R^c y R^d se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₃ y el otro se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-carbonilo y alquil C₁-C₃-carbonilo.

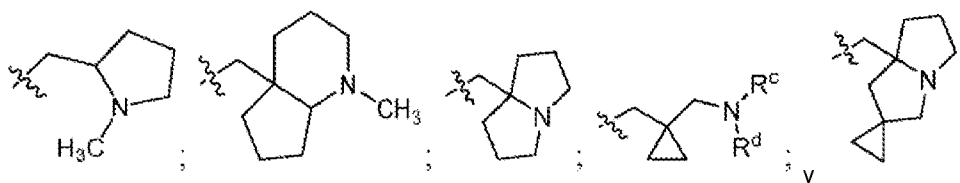
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R^4 se selecciona entre:



3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 y R^3 son cada uno halo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es $-(\text{alquil } C_1-C_3)-R^6$.

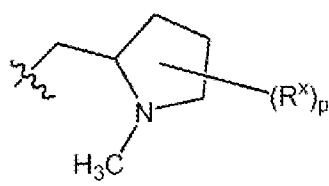
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona entre:



en donde cada anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi.

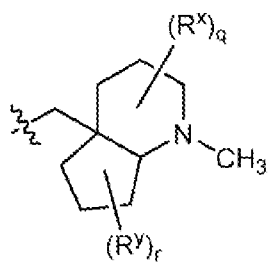
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(i) R^5 es



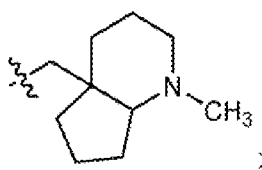
en donde p es 0, 1 o 2; y en donde cada R^x se selecciona independientemente entre alcoxi C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 , halo, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; o

(ii) R^5 es



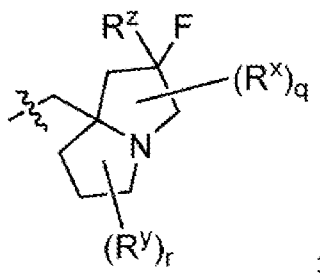
en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente

entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi; o
(iii) R⁵ es



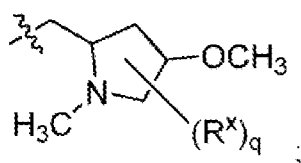
5

o
(iv) R⁵ es



10

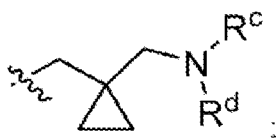
en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi; y en donde R^z es hidrógeno o flúor; o
(v) R⁵ es



15

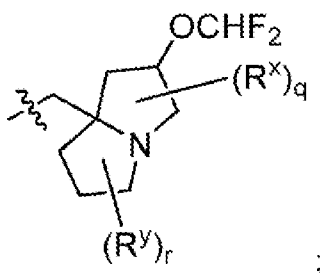
en donde q es 0 o 1; y en donde R^x se selecciona entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi;
o
(vi) R⁵ es

20



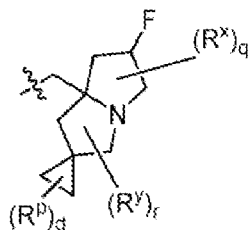
o
(vii) R⁵ es

25



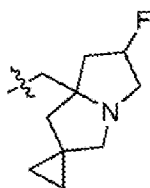
en donde q y r son cada uno independientemente 0 o 1; y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente

entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi; o
(viii) R⁵ es



5

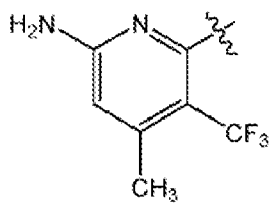
en donde q, r, y d son cada uno independiente 0 o 1; y en donde R^x, R^y, y R^p se seleccionan independientemente entre alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo, haloalquilo C₁-C₃ e hidroxi; o
(ix) R⁵ es



10

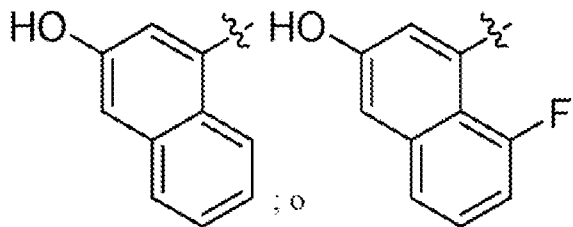
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- 15 (i) R¹ es naftilo, en donde el naftilo está sustituido con un grupo hidroxi y está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos grupos adicionales seleccionados entre alquilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₄ y halo; o
(ii) R¹ es



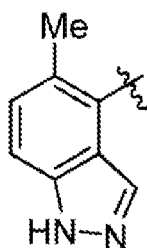
20

o
(iii) R¹ es



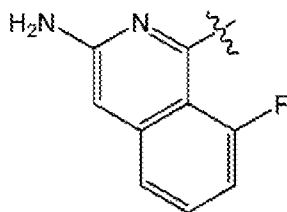
25

o
(iv) R¹ es



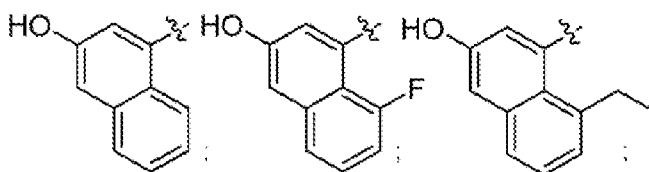
o
(v) R¹ es

5

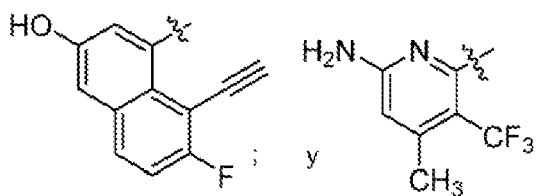


8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 R² es hidrógeno;
R³ es flúor;
R¹ se selecciona entre

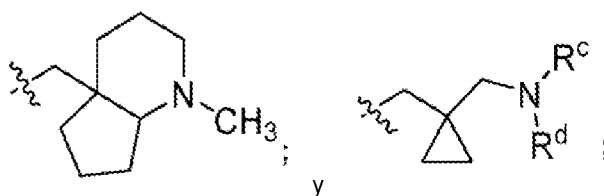


15



y
R⁵ se selecciona entre

20



en donde

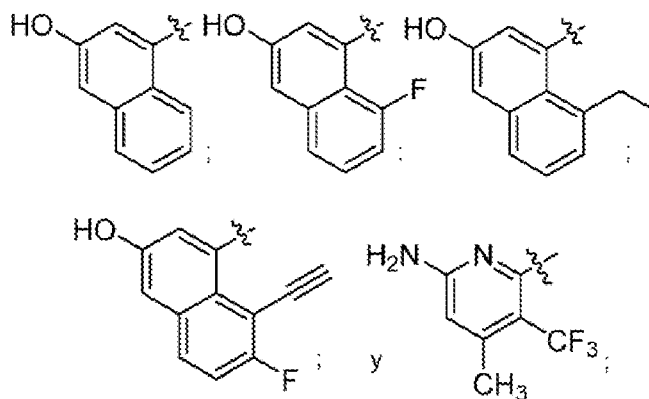
25

denota el punto de unión al resto de la molécula original.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

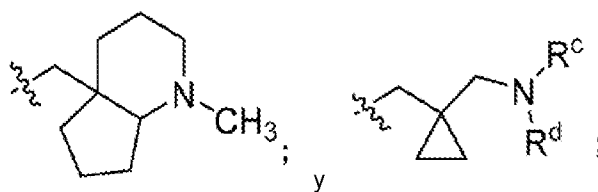
R² es cloro;
R³ es flúor;
R¹ se selecciona entre

5



10

y
R⁵ se selecciona entre



15

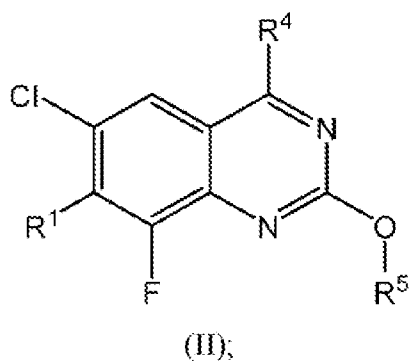
en donde



denota el punto de unión al resto de la molécula original.

20

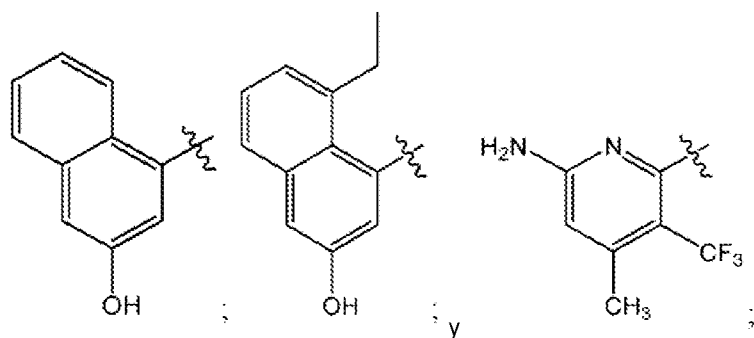
10. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (II):



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona entre

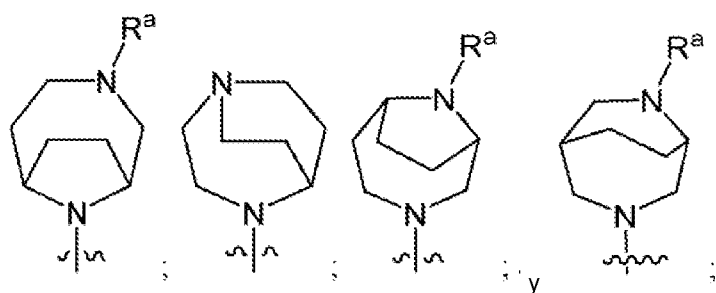


en donde

5



denota el punto de unión al resto de la molécula original;
 R^4 se selecciona entre:



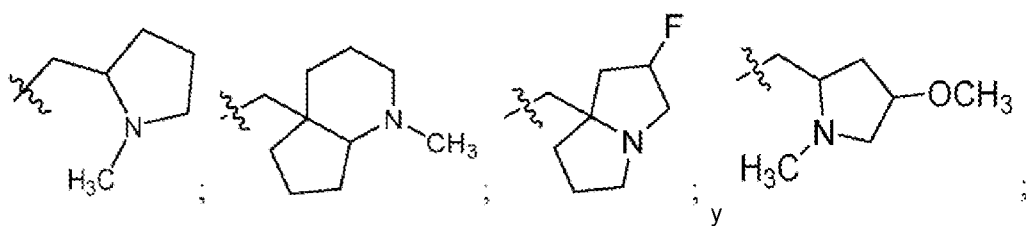
10

en donde
 R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ; y

15



denota el punto de unión al resto de la molécula original; y
 R^5 se selecciona entre:



20

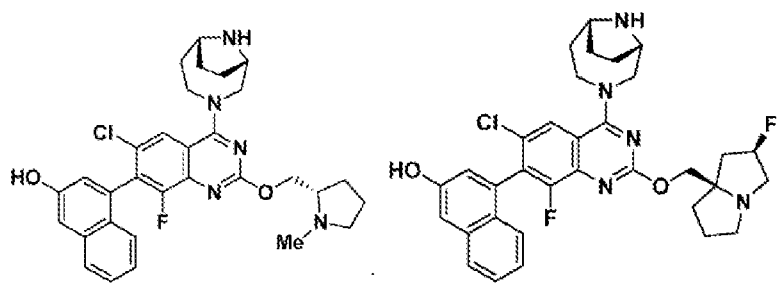
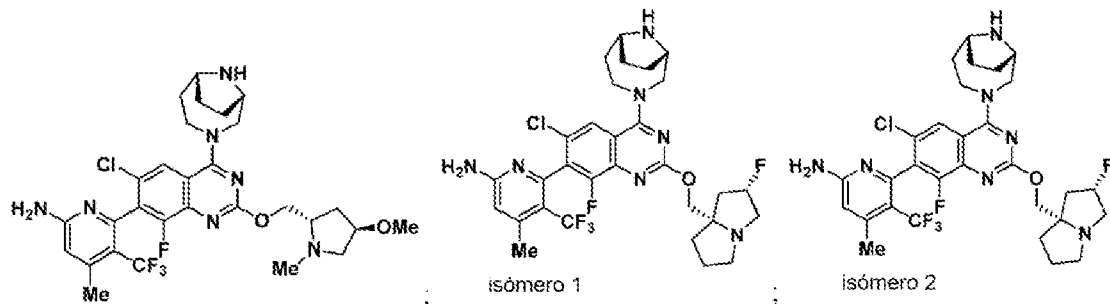
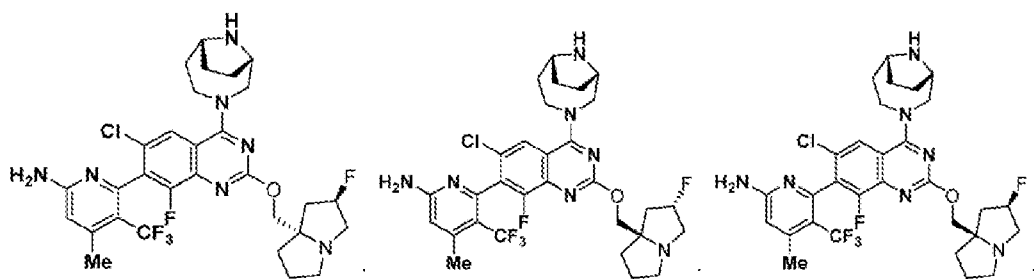
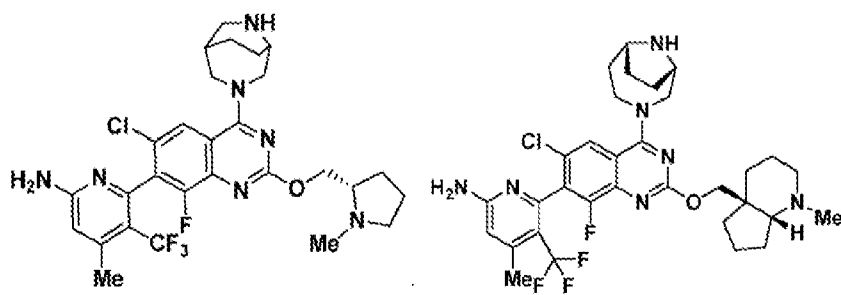
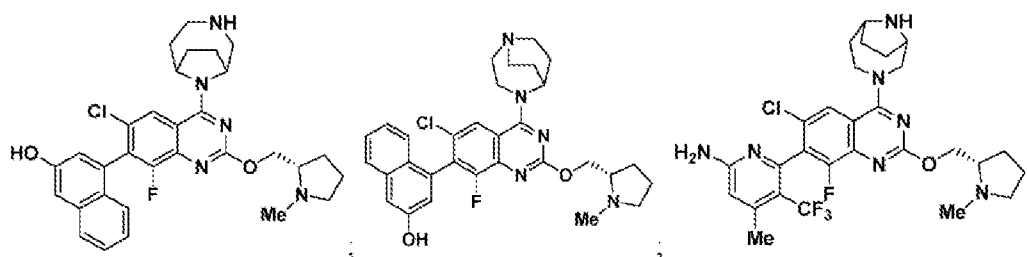
en donde

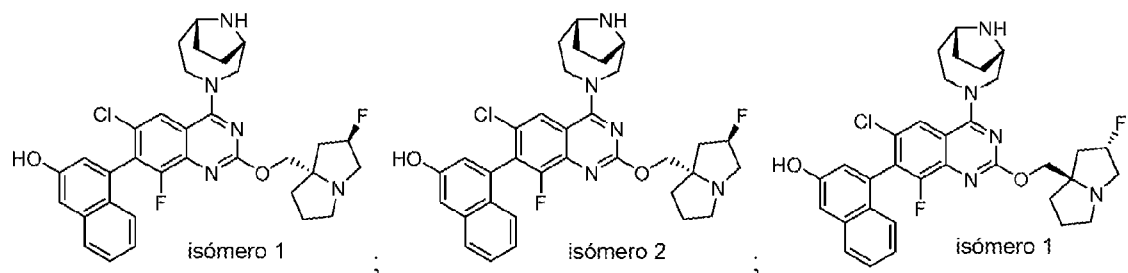
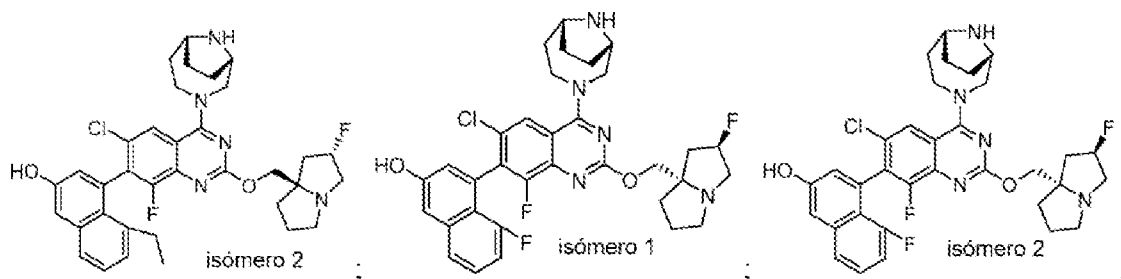
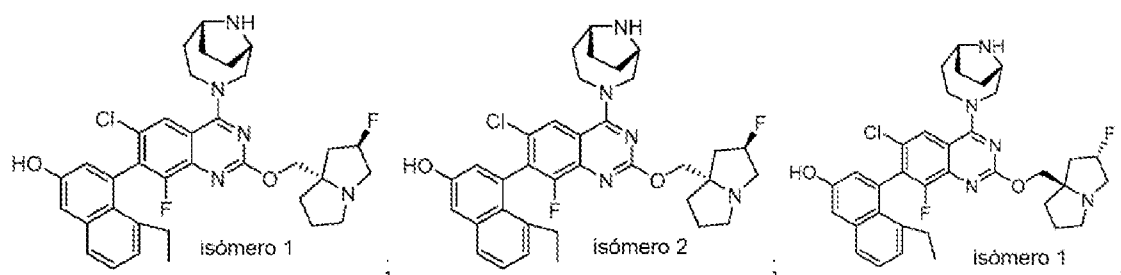


25

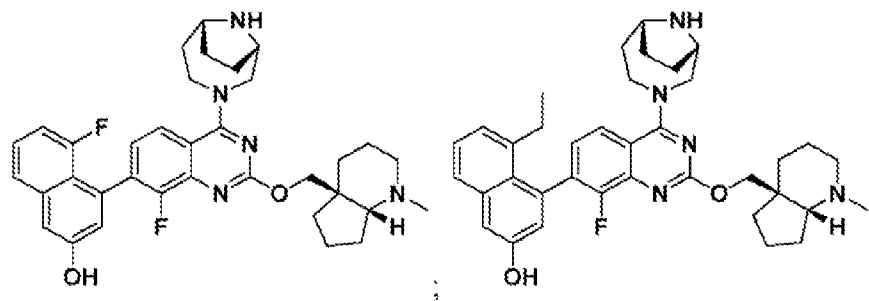
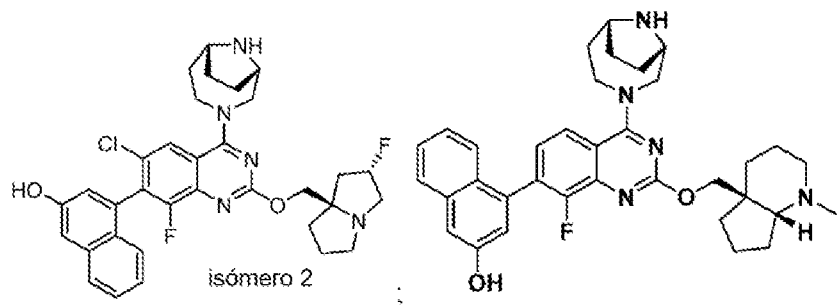
denota el punto de unión al resto de la molécula original.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

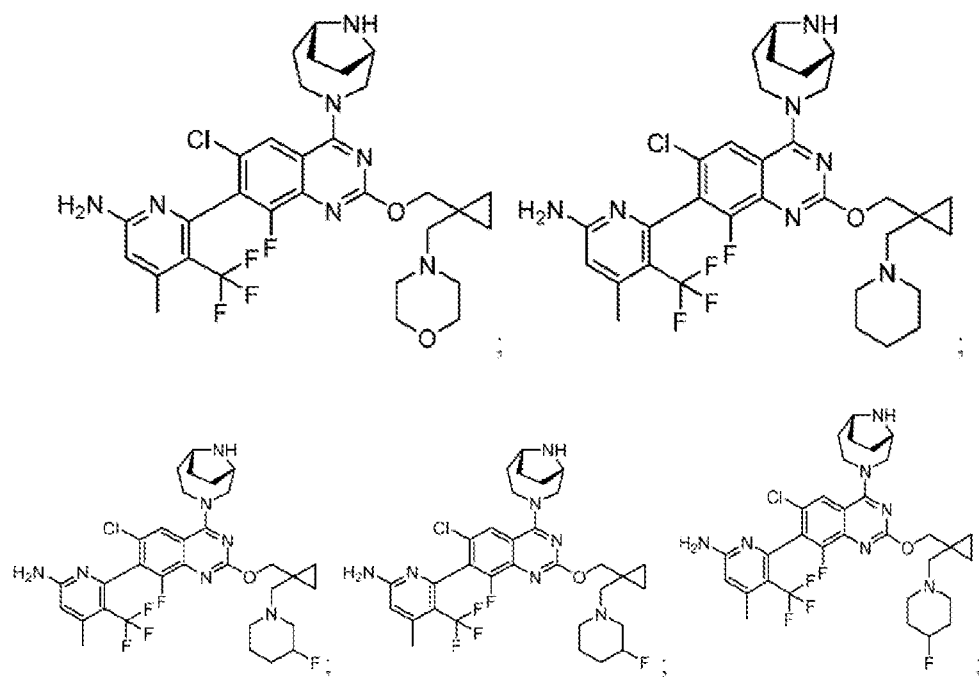
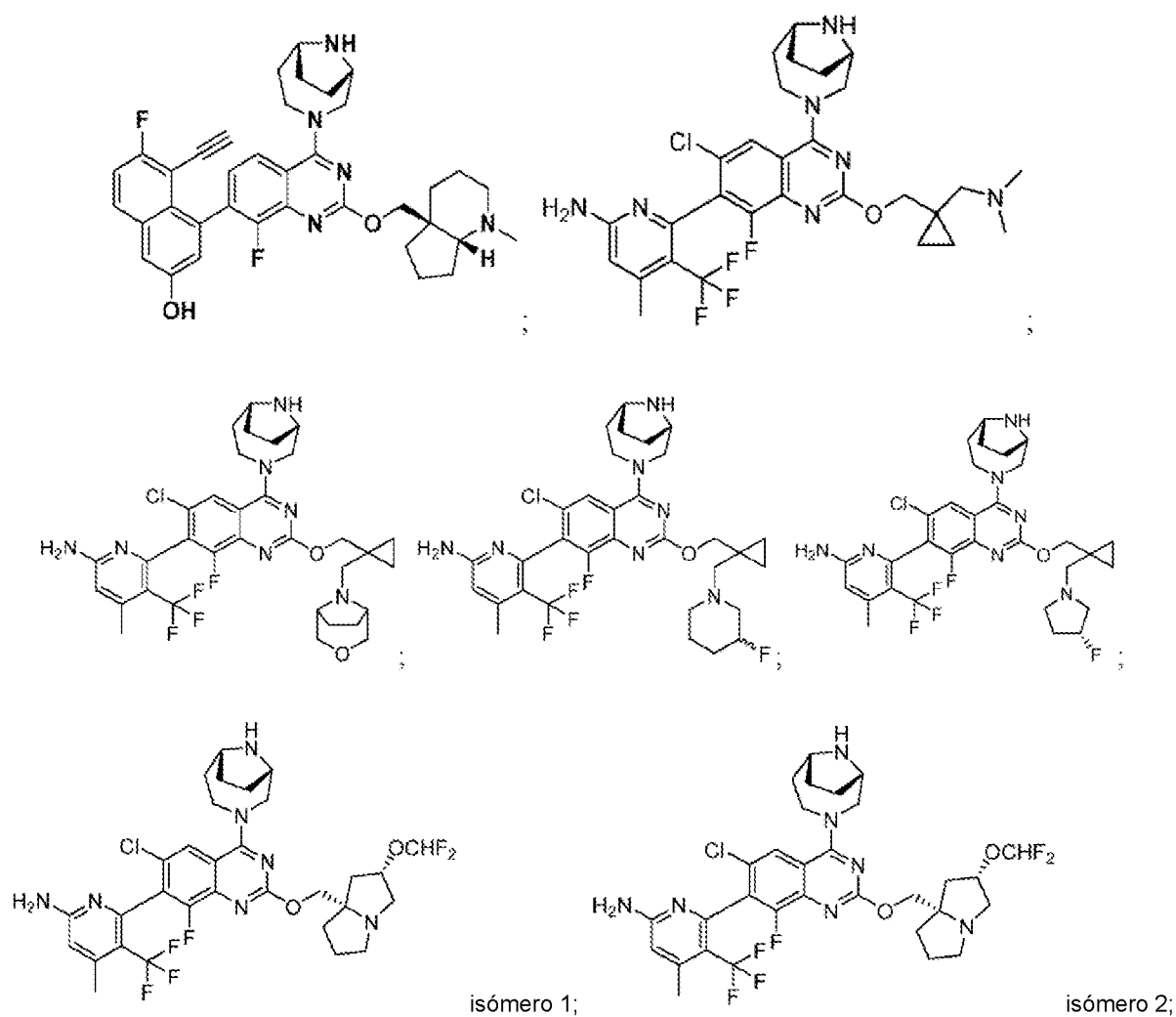


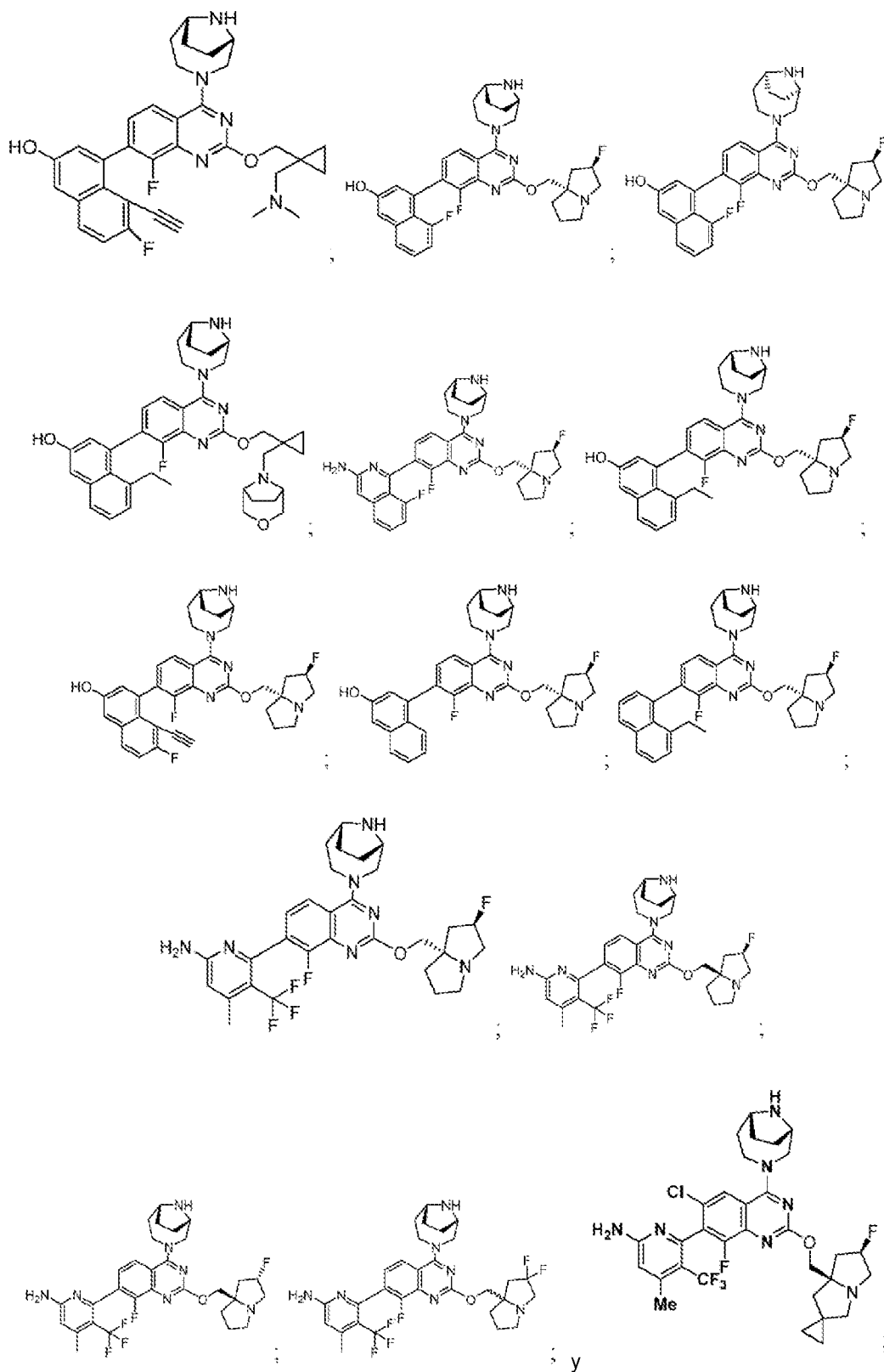


5



10





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 15 4-(6-cloro-4-{3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-9-yl}-8-fluoro-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-yl]metoxi}quinazolin-7-yl)naftalen-2-ol;

[illegible]

- 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{3-fluoropiperidin-1-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 5 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 6-(2-[(2S,7aS)-2-(difluorometoxi)-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, isómero 1;
 6-(2-[(2S,7aS)-2-(difluorometoxi)-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina, isómero 2;
 10 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(morfolin-4-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(piperidin-1-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 15 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-fluoropiperidin-1-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(3-fluoropiperidin-1-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 20 6-{6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{(4-fluoropiperidin-1-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 4-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-[(1-{(dimetilamino)metil)ciclopropil]metoxi}-8-fluoroquinazolin-7-il]-5-etil-6-fluoronaftalen-2-ol;
 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
 25 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1R,6S)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
 4-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoro-2-[(1-{3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]metil)ciclopropil]metoxi}quinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
 1-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-8-fluoroisoquinolin-3-amina;
 30 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etilnaftalen-2-ol;
 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-etil-6-fluoronaftalen-2-ol;
 35 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)naftalen-2-ol;
 2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-7-(8-etilnaftalen-1-il)-8-fluoroquinazolina;
 4-(2-[(2R,7aS)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-5-fluoronaftalen-2-ol;
 40 6-(2-[(2R,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 6-(2-[(2S,7aR)-2-fluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 45 6-{4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-2-[(2,2-difluoro-hexahidro-1H-pirrolizin-7a-il]metoxi)-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina; y
 6-(2-[(6'R,7'aR)-6'-fluoro-hexahidroespiro[ciclopropano-1,2'-pirrolizin]-7'a-il]metoxi)-6-cloro-4-[(1S,6R)-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonan-3-il]-8-fluoroquinazolin-7-il)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 55 para su uso en un método para tratar el cáncer, en donde
- el cáncer es un cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y/o cáncer gástrico;
 (ii) el cáncer es susceptible a la inhibición de KRAS G12D; o
 (iii) el cáncer expresa la mutación KRAS G12D.