(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 894 255**

(51) Int. CI.:

C07D 275/04	(2006.01)	***A61K 31/428***	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	***A61K 31/429***	(2006.01)
C07D 471/08	(2006.01)	***A61K 31/437***	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	***A61K 31/517***	(2006.01)
C07D 487/10	(2006.01)	***A61K 31/519***	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	***A61K 31/498***	(2006.01)
C07D 239/80	(2006.01)	***A61K 31/4985***	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017 PCT/US2017/067801**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18119183**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017 E 17832646 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3558955**

(54) Título: **Derivados de benzoisotiazol, isotiazolo[3,4-b]piridina, quinazolina, ftalazina, pirido[2,3-d]piridazina y derivados de pirido[2,3-d]pirimidina como inhibidores de KRAS G12C para tratar el cáncer de pulmón, pancreático o colorrectal**

(30) Prioridad:

22.12.2016 US 201662438334 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2022

(73) Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

(72) Inventor/es:

LANMAN, BRIAN ALAN;
CEE, VICTOR J.;
PICKRELL, ALEXANDER J.;
REED, ANTHONY B.;
YANG, KEVIN C.;
KOPECKY, DAVID JOHN;
WANG, HUI-LING;
LOPEZ, PATRICIA;
ASHTON, KATE;
BOOKER, SHON y
TEGLEY, CHRISTOPHER M.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzoisotiazol, isotiazolo[3,4-b]piridina, quinazolina, ftalazina, pirido[2,3-d]piridazina y derivados de pirido[2,3-d]pirimidina como inhibidores de KRAS G12C para tratar el cáncer de pulmón, pancreático o colorrectal

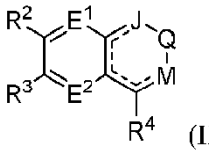
Antecedentes

Las mutaciones del gen KRAS son usuales en cáncer pancreático, adenocarcinoma pulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, cáncer tiroideo y cáncer de las vías biliares. También se observan mutaciones de KRAS en alrededor de 25 % de los pacientes con NSCLC y algunos estudios han indicado que las mutaciones de KRAS son un factor de prognosis negativa en pacientes con NSCLC. Recientemente, se ha descubierto que las mutaciones homólogas en el oncogén vírico del sarcoma de rata Kirsten V-Ki-ras2 (KRAS) transmiten resistencia a las terapias dirigidas contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el cáncer colorrectal; por consiguiente, el estado mutacional de KRAS puede proporcionar información importante antes de la prescripción de la terapia TKI. Son necesarios tratamientos médicos nuevos para pacientes con cáncer pancreático, adenocarcinoma pulmonar o cáncer colorrectal, especialmente aquellos sin diagnóstico de dichos cánceres caracterizados por una mutación de KRAS e incluso aquellos que no evolucionaron luego de quimioterapia.

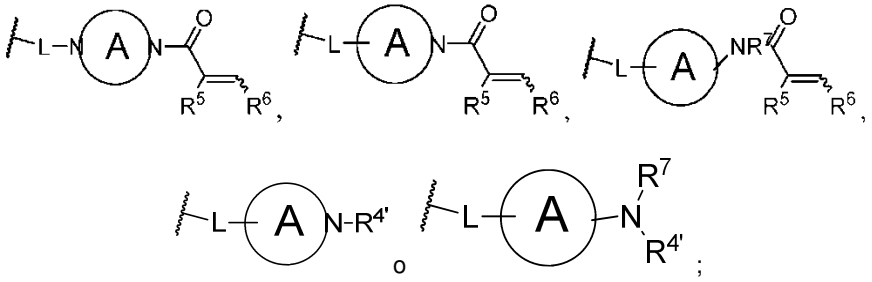
El documento WO 2016/164675 describe compuestos de quinazolina sustituida que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C. El documento US 2015/239900 describe compuestos que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C. El documento WO 2015/001076 describe derivados de isotiazolo[4,3-b]piridina como moduladores de GAK.

Compendio

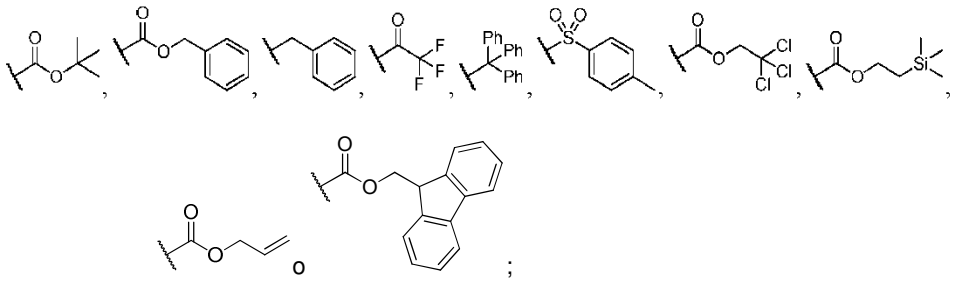
Se proporcionan en la presente compuestos de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:


(II)

en donde E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1; J es N, NR^{10} o CR^{10}; M es N, NR^{13} o CR^{13}; ---- es un enlace sencillo o doble según lo necesario para aportar a cada átomo su valencia normal; R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano o halo; R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3} arilo C_{6-14} o alquilen C_{0-3} heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros; R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;
R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, ácido carboxílico o éster, haloalquilo, alquilamina, $C(O)NH_2$, oxo, halo, ciano e isociano; L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5}, o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH; $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-4}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o se selecciona de

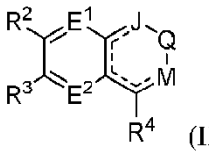


R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros, Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S o $C=NR^8$; R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, ciano, nitro o cicloalquilo C_{3-6} o R^8 y R^9, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros; R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano o alquilen C_{1-6}-amina; y R^{13} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{1-6}-amina o cicloalquilo C_{3-14}, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que

(1) cuando J es NR^{10}, M es N o CR^{13};
(2) cuando M es NR^{13}, J es N o CR^{10};
(3) cuando J es CR^{10}, M es N o NR^{13}; y
(4) cuando M es CR^{13}, J es N o NR^{10}.

En algunas realizaciones, cuando Q es C=O, y E^1 y E^2 son cada uno CR^1; entonces cualquiera de (1) R^{10} es alquilen C_{1-3}-arilo, alquilen C_{1-3}-heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{1-3}-heterocicloalquilo C_{2-7} o halo; o (2) R^{13} es haloalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5}. En diversas realizaciones, J es NR^{10} y M es CR^{13}. En algunas realizaciones, J es CR^{10} y M es NR^{13}. En algunas realizaciones, J es N y M es NR^{13}. En diversas realizaciones, J es NR^{10} y M es N.

También se proporcionan en la presente compuestos con una estructura de fórmula (II)

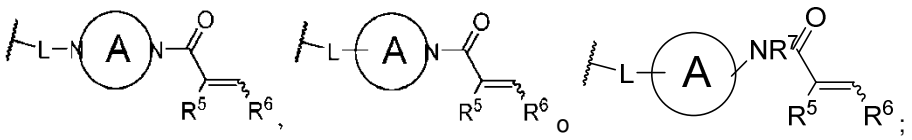


(II)

en donde

E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1;
J es N, NR^{10} o CR^{10};
M es N, NR^{13} o CR^{13};
$\overline{---}$ es un enlace sencillo o doble según lo necesario para aportar a cada átomo su valencia normal;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;

R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo;
R^4 es

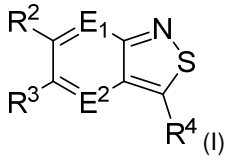


el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, ácido carboxílico o éster, haloalquilo, alquilamina, $C(O)NH_2$, oxo, halo, ciano e isociano;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5}, o -NH-alquileno $C_{0-5,}$ y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno $C_{2-5,}$ un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6} -amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6} -O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S o $C=NR^8$;
R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, ciano, nitro o cicloalquilo C_{3-6} o R^8 y R^9, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros;
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano o alquilen C_{1-6}-amina;
con la condición de que

(1) cuando J es NR^{10}, M es N o CR^{13};
(2) cuando M es NR^{13}, J es N o CR^{10};
(3) cuando J es CR^{10}, M es N o NR^{13}; y
(4) cuando M es CR^{13}, J es N o NR^{10}.

En algunas realizaciones, cuando Q es C=O, y E^1 y E^2 son cada uno CR^1; entonces cualquiera de (1) R^{10} es alquilen C_{1-3}-arilo, alquilen C_{1-3}-heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{1-3}-heterocicloalquilo C_{2-7} o halo; o (2) R^{13} es haloalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5}. En diversas realizaciones, J es NR^{10} y M es CR^{13}. En algunas realizaciones, J es CR^{10} y M es NR^{13}. En algunas realizaciones, J es N y M es NR^{13}. En diversas realizaciones, J es NR^{10} y M es N.

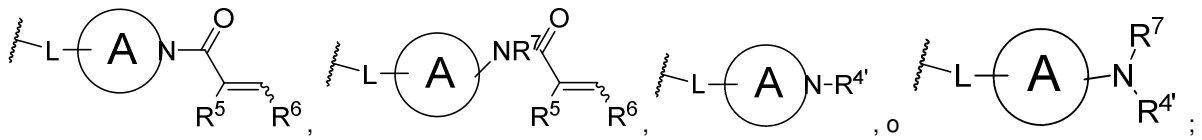
También se divulgan en la presente compuestos que tienen una estructura de fórmula (I)



(I)

en donde

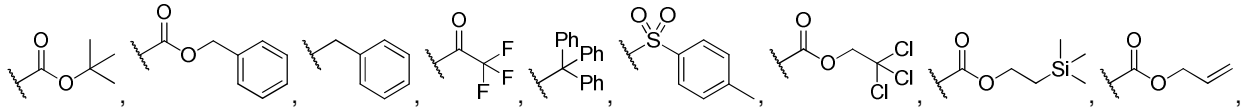
E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, ciano, o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilenarilo C_{0-3} o alquilenheteroarilo $C_{0-3,}$ y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;
R^4 es



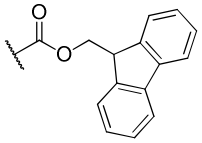
, o ;

el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;

L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5} o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
$R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-4}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o se selecciona de



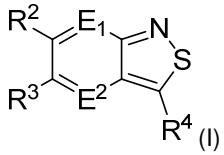
o



;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6} -O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; y
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se divulgan en la presente compuestos que tienen la estructura de fórmula (I)

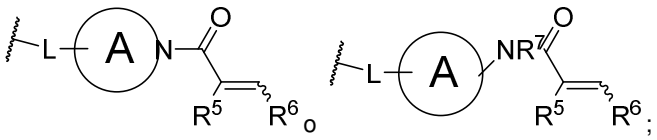


(I)

en donde

E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14} o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;

R^4 es

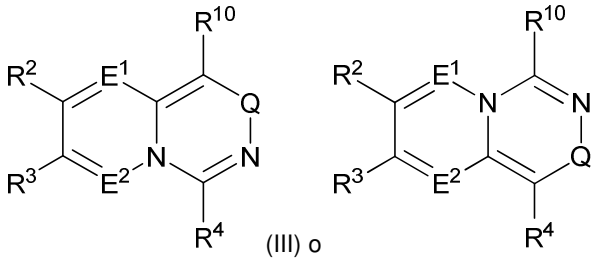


;

el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5}, o -NH-alquileno C_{0-5} y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-}

$_{3}$-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14} o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; y
R^7 es H o alquilo C_{1-6}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se divulgan compuestos de fórmula (III) o (III'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

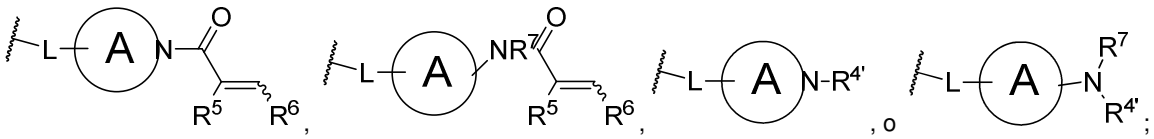


(III) o (III'),

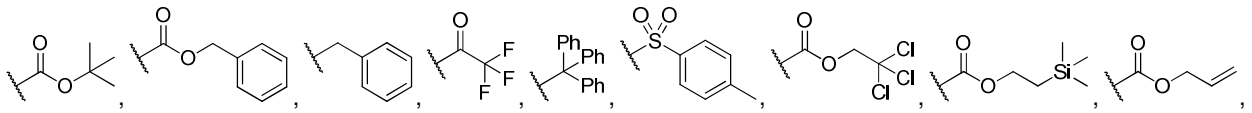
en donde E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1;

R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14} o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;

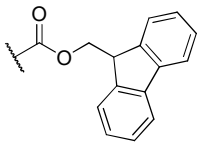
R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5} o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
$R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o se selecciona de



O

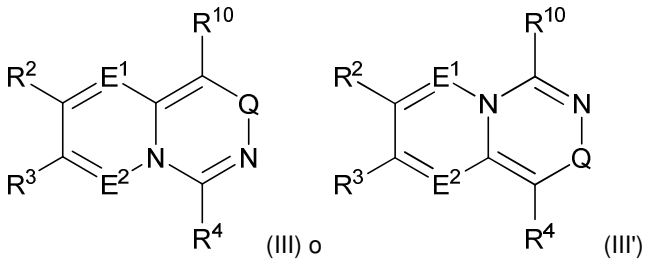


;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14} o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

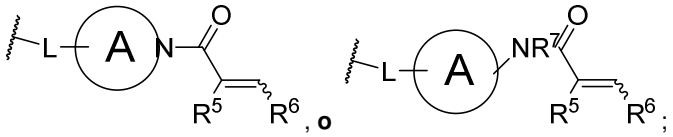
Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S o $C=NR^8$;
R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, ciano, nitro o cicloalquilo C_{3-14}, o R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros;
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano o alquilen C_{1-6}-amina.

También se divulgan en la presente compuestos de fórmula (III) o (III'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:


(III) o (III')

en donde

E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14} o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;
R^4 es


, **o**

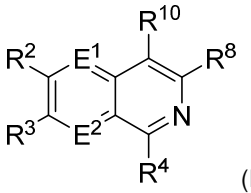
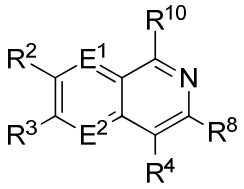
;

el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5} o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14} o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S o $C=NR^8$;
R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, hidroxi, alcoxi C_{1-6}, ciano, nitro o cicloalquilo C_{3-14}, o R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros;
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano, o alquilen C_{1-6}-amina.

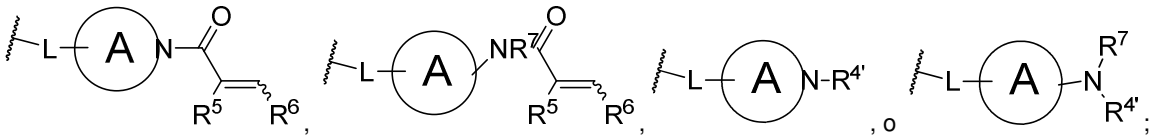
Los compuestos de fórmula (II) o (III) tal como se describen en la presente pueden tener uno o más de los siguientes rasgos. En algunas realizaciones, Q es C=O. En algunas realizaciones, Q es C=S. En algunas realizaciones, Q es $C=NR^8$. En diversas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-2}. En algunas realizaciones, Q es CR^8R^9. En diversas

realizaciones, Q es $C=CR^8R^9$. En algunas realizaciones, R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-4 miembros. En algunas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-2}, y R^9 es H.

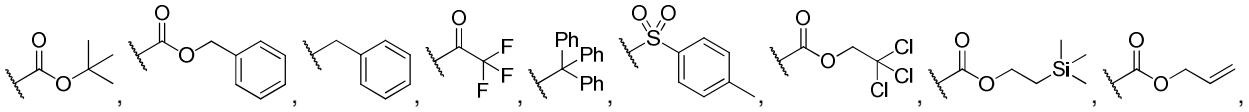
También se divulgan en la presente compuestos de fórmula (IV) o (IV'), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:


(IV) o

(IV')

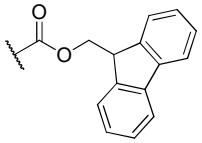
E^1 y E^2 son cada uno independientemente CR^1 o N;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, ciano, o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo;
R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5}, o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
$R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o se selecciona entre



o

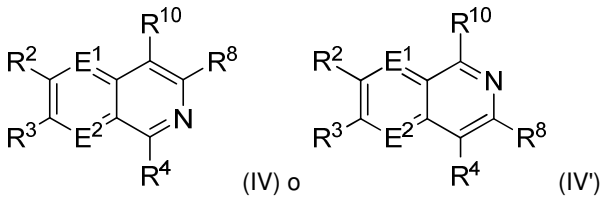

;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6} -amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6} -O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^8 es H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, halo, ciano, nitro, cicloalquilo C_{3-14}, o $NR^{11}R^{12}$;
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8}, o cicloalquilo C_{3-14}; y
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, N-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, N-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano, o alquilen C_{1-6} amina;

En algunas realizaciones, E^1 y E^2 son cada uno CR^1, y R^8 es hidroxi, halo, nitro, o cicloalquilo C_{3-6}.

En algunas realizaciones, R^8 es metilo.

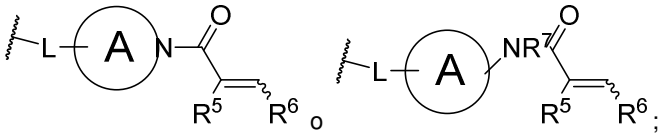
También se divulgan en la presente compuestos que tienen una estructura de fórmula (IV) o (IV'):



(IV) o (IV')

en donde

E^1 y E^2 son cada uno independientemente CR^1 o N;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, ciano, o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo;
R^4 es



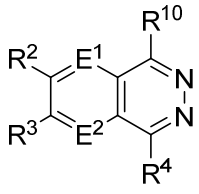
el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5} o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14} o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^8 es H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, halo, ciano, nitro, cicloalquilo C_{3-14} o $NR^{11}R^{12}$;
R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-15}; y
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano o alquilen C_{1-6}-amina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, E^1 y E^2 son cada uno CR^1, y R^8 es hidroxi, halo, nitro o cicloalquilo C_{3-6}.

En algunas realizaciones, R^8 es metilo.

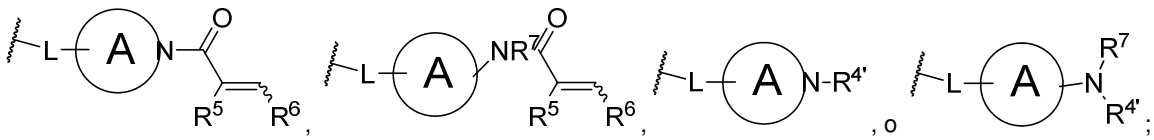
También se divulgan en la presente compuestos que tienen una estructura de fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



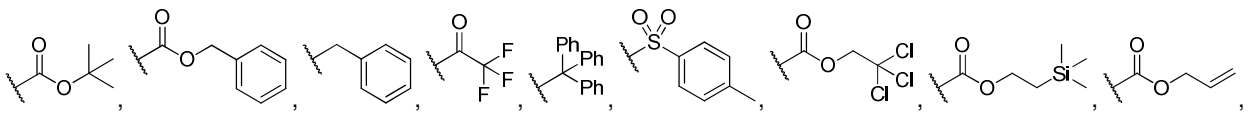
(V)

en donde

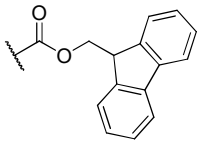
E^1 y E^2 son cada uno independientemente CR^1 o N;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, ciano o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14} o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo o heteroarilo;
R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5}, o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
$R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o seleccionado entre



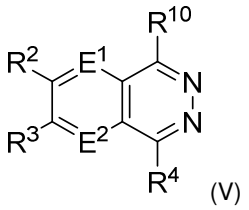
o



;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14} o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; y
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano, o alquilen C_{1-6}-amina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

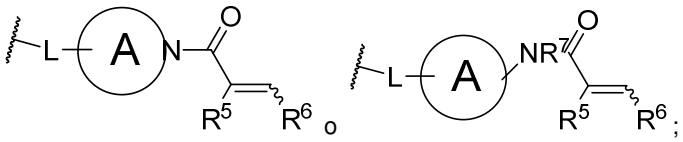
También se divulgan en la presente compuestos que tienen una estructura de fórmula (V):



(V)

en donde

E^1 y E^2 son cada uno independientemente CR^1 o N;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, NH-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, ciano, o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, o heteroarilo;
R^4 es

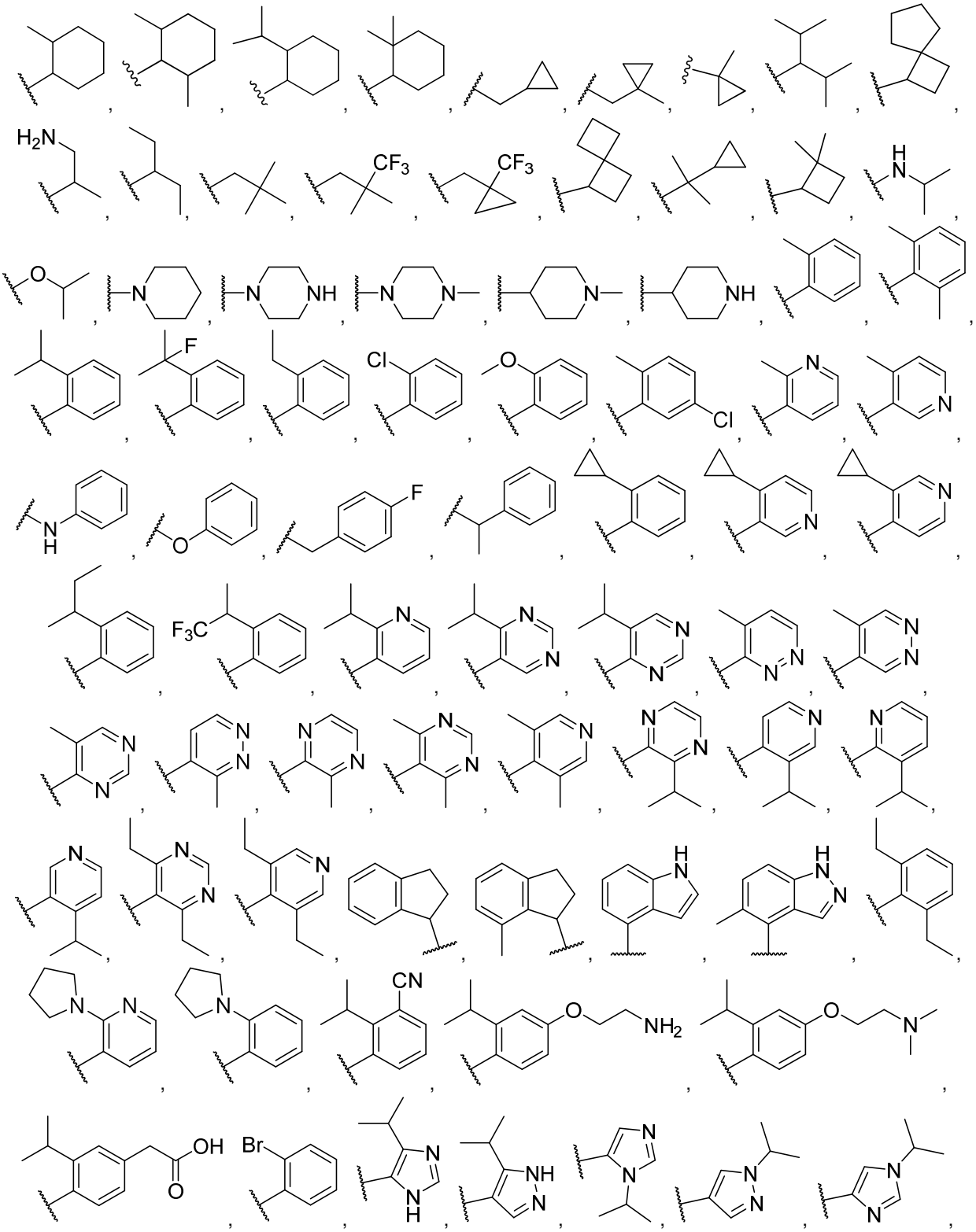


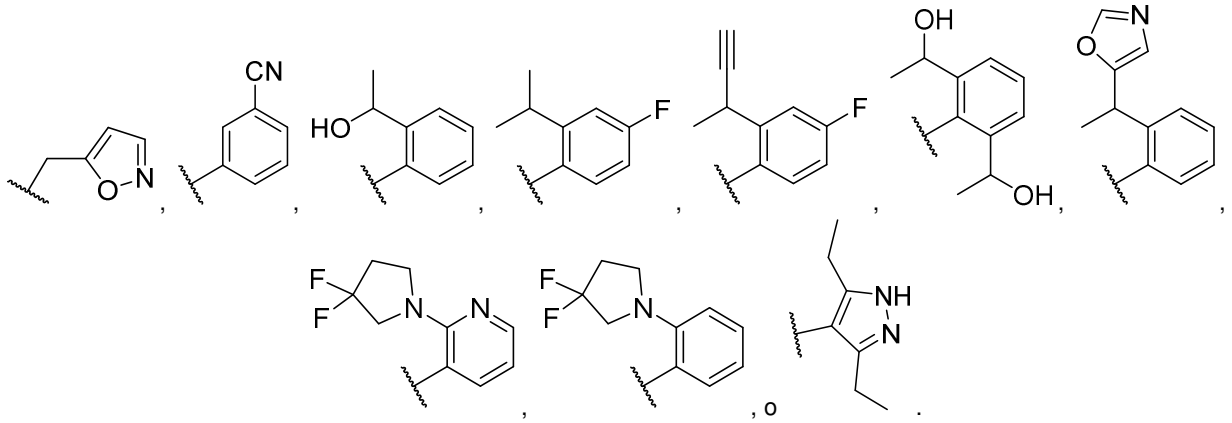
;

el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH;
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6} -amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6} -O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; y
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3} -arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3} -cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3} -heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano, o alquilen C_{1-6}-amina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

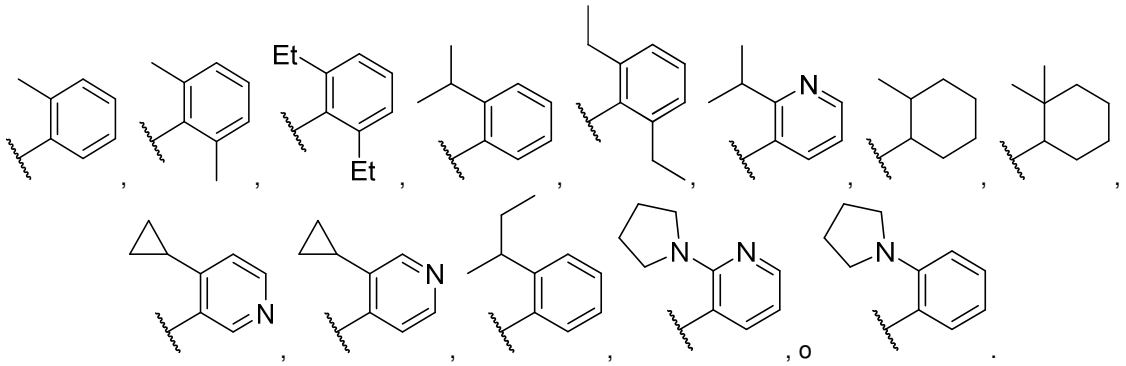
Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En algunas realizaciones, cada uno de E^1 y E^2 es CR^1. En otras realizaciones, E^1 es CR^1 y E^2 es N. En algunas realizaciones, E^1 es N y E^2 es CR^1. En diversas realizaciones, cada uno de E^1 y E^2 es N.

Los compuestos de fórmula (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilo C_{1-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-6} -arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-6}-heteroarilo C_{2-14}, O-alquilen C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-6}-heterocicloalquilo C_{2-14}, N-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-6}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-6}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-14}, o NH-alquilen C_{0-6}-heterocicloalquilo C_{2-14} . En diversas realizaciones, R^{10} es alquilo C_{1-8}. En algunas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}. En algunas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{2-14}. En algunas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}. En algunas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}. En otras realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-6}amina. Por ejemplo, R^{10} puede ser *i*-Pr, *t*-Bu, fenilo, bencilo, OCH_3, Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,



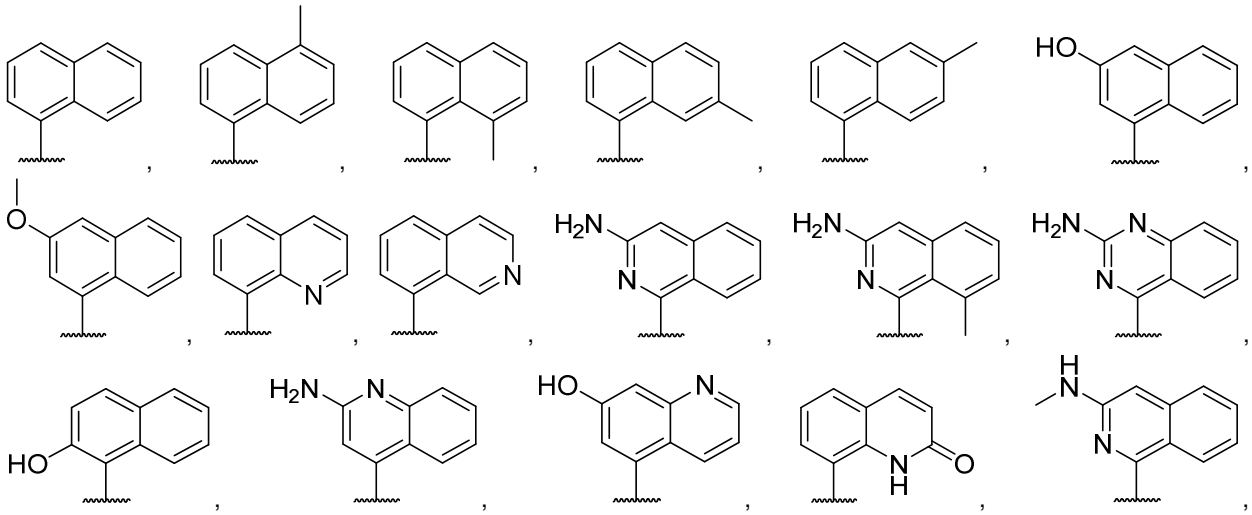


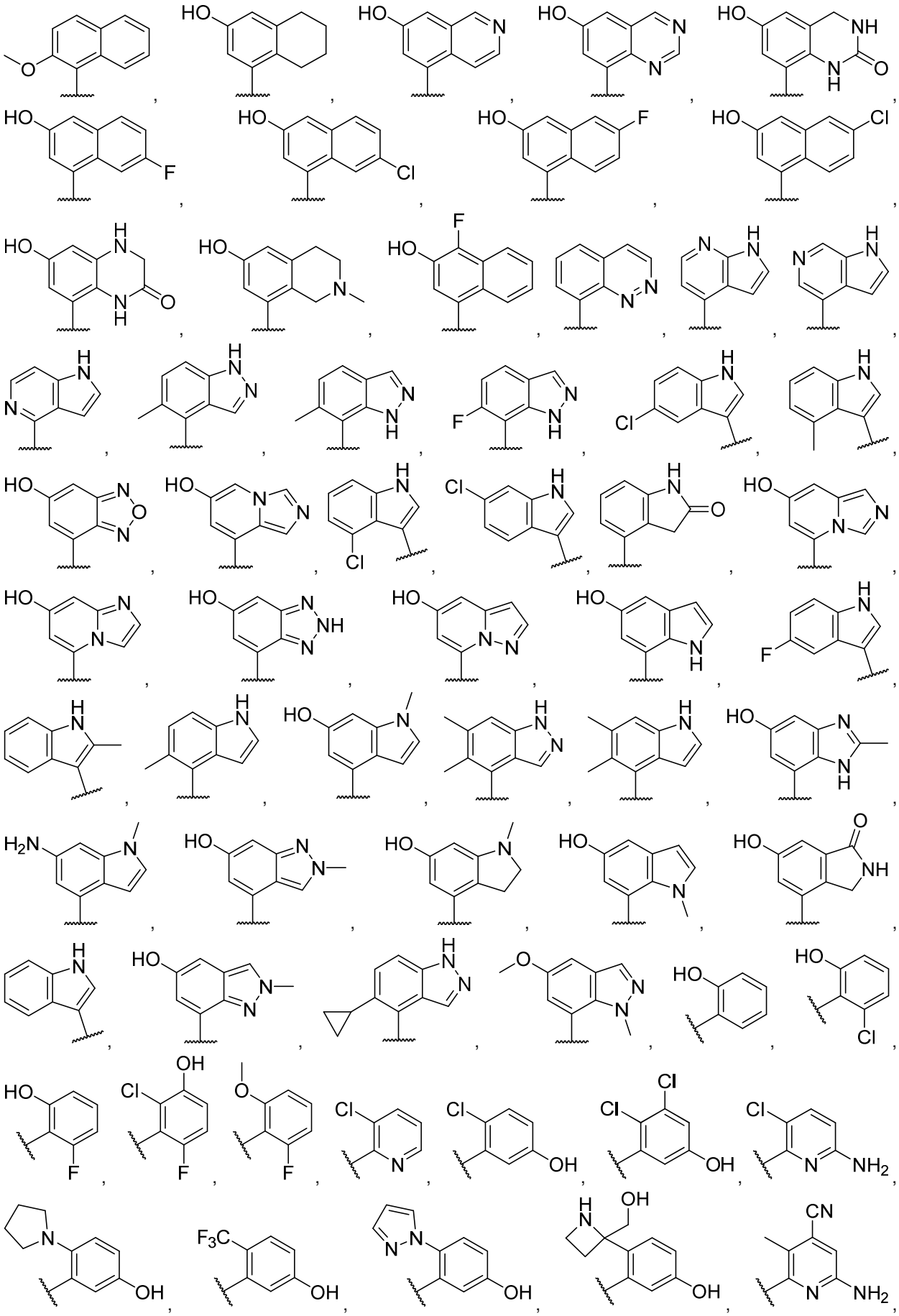
En algunas realizaciones, R^{10} comprende un arilo ortosustituido, heteroarilo ortosustituido o ciclohexilo 2-sustituido. Por ejemplo, R^{10} puede ser

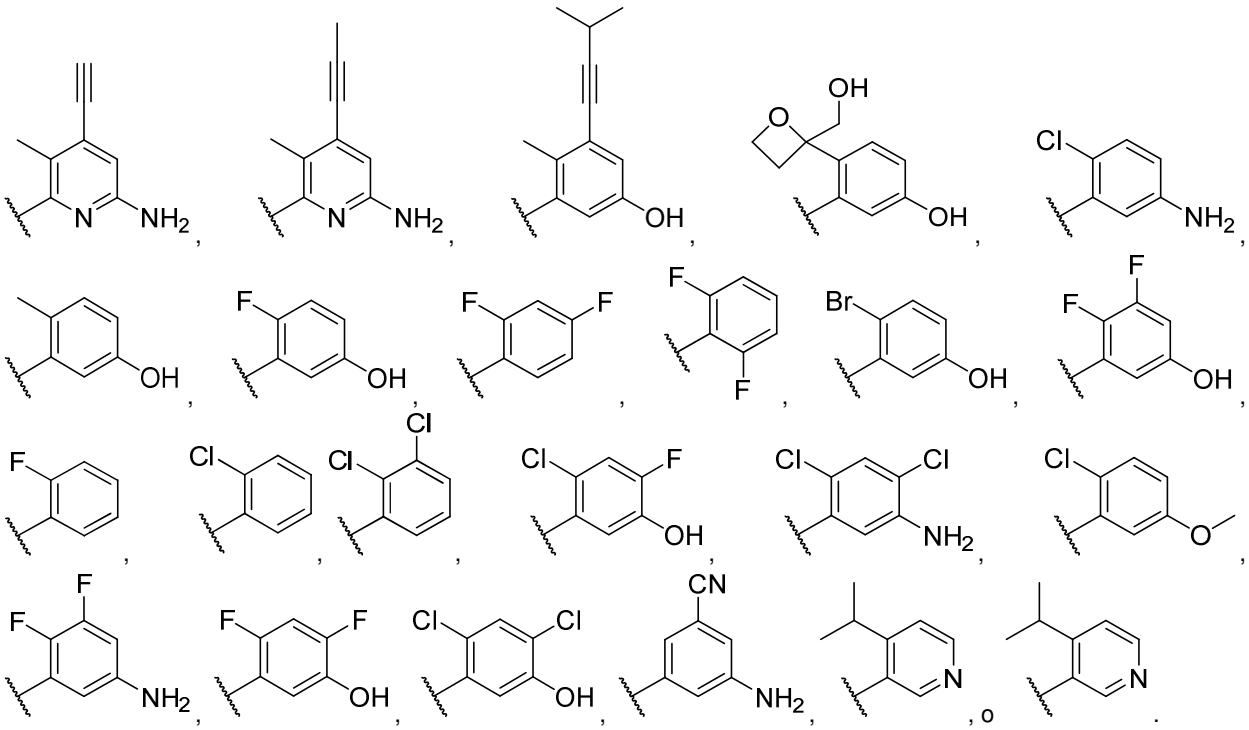


Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En algunas realizaciones, R^1 es H. En algunas realizaciones, R^1 es F. En algunas realizaciones, R^1 es metilo.

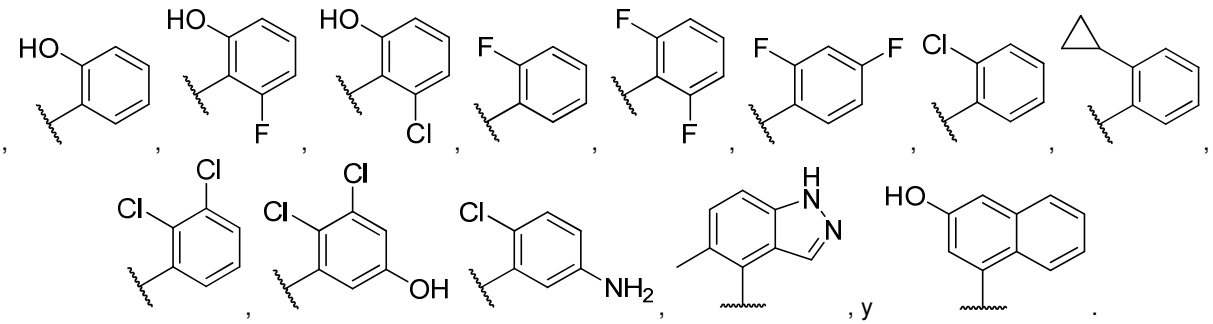
Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En diversas realizaciones, R^2 es arilo. En algunas realizaciones, R^2 es heteroarilo. En diversas realizaciones, R^2 es fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo, indolilo, azaindolilo, indolinilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, imidazolilo, cinolinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, indolinonilo, isoindolinonilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo. Por ejemplo, R^2 puede ser Cl, Br, CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, pirrolidina, azetidina, OCH_3, OCH_2CH_3, fenilo,





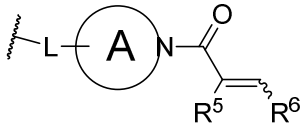


En diversas realizaciones, R^2 puede ser bromo

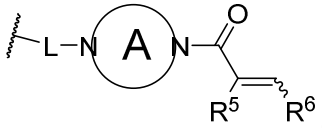


Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En diversas realizaciones, R^3 es halo. En diversas realizaciones, R^3 es Cl. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-2}. En algunas realizaciones, R^3 es metilo. En algunas realizaciones, R^3 es haloalquilo C_{1-2}. En diversas realizaciones, R^3 es CF_3.

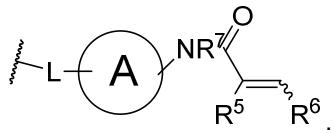
Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En algunas realizaciones, R^4 es .



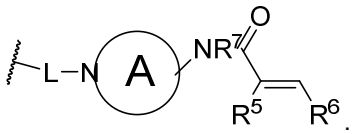
En diversas realizaciones, R^4 es



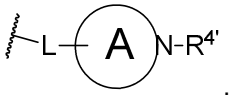
En algunas realizaciones, R^4 es



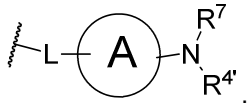
En algunas realizaciones, R^4 es



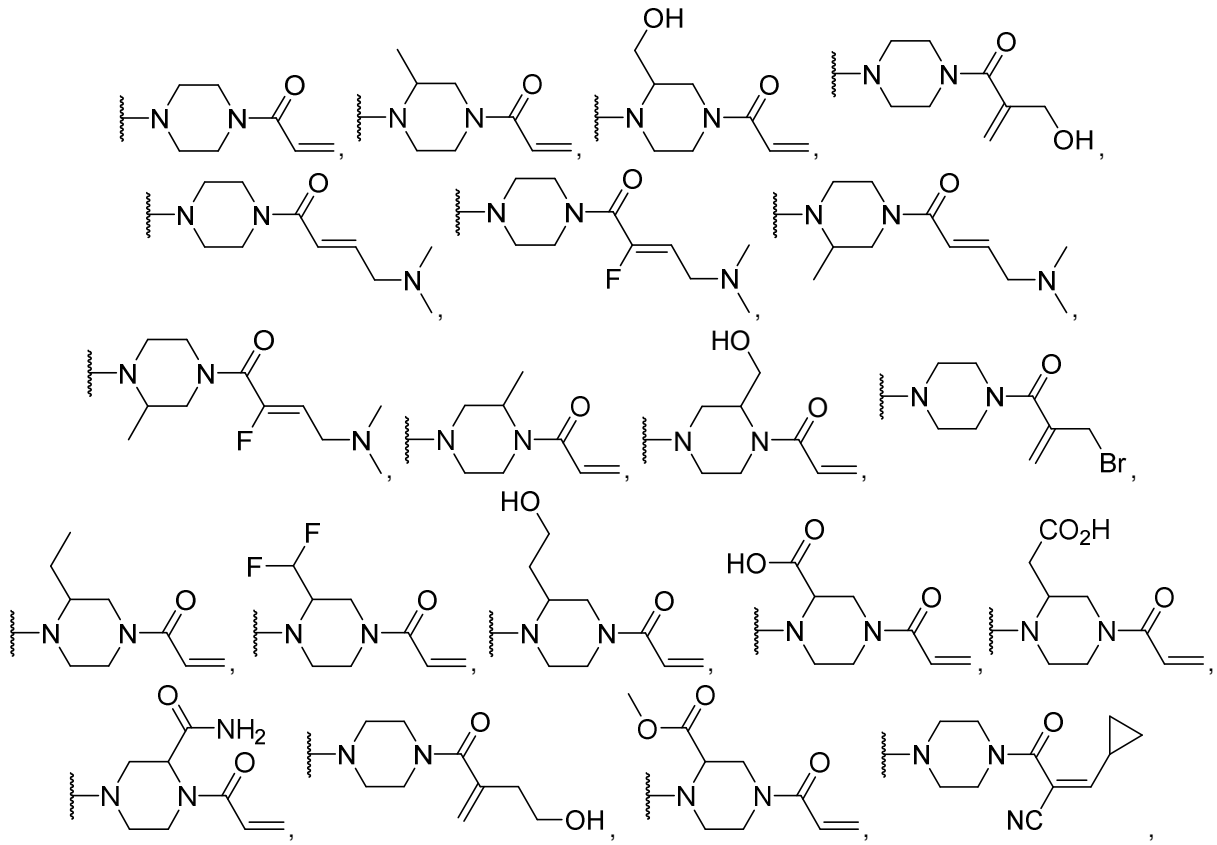
En algunas realizaciones, R^4 es

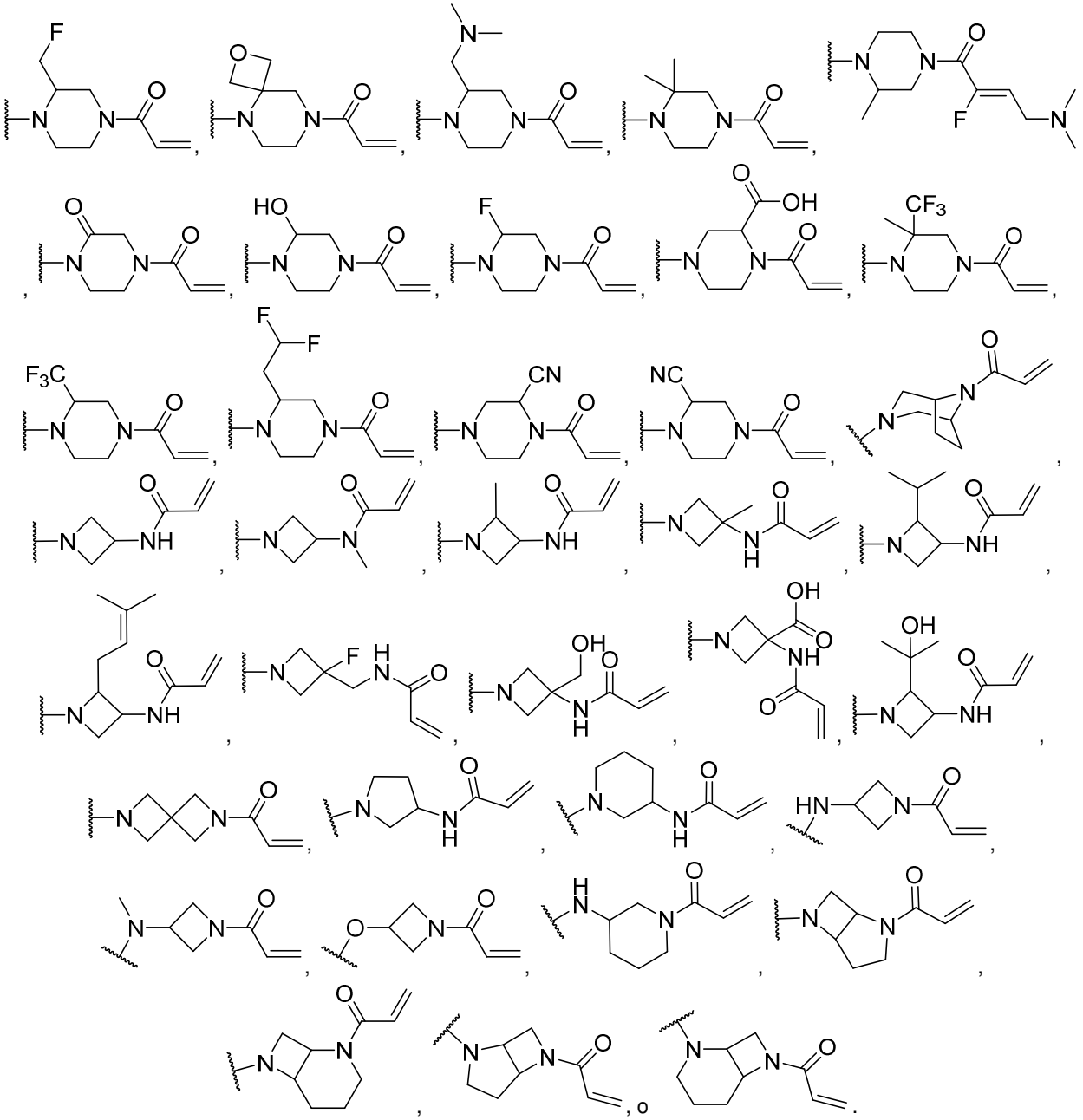


En algunas realizaciones, R^4 es

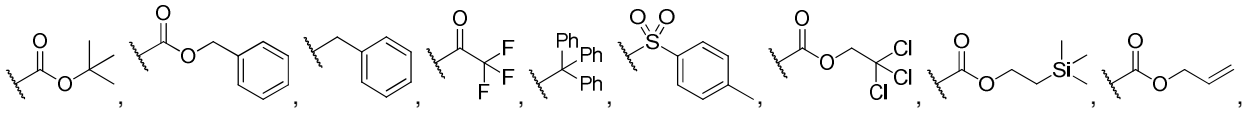


En algunas realizaciones, R^4 puede ser

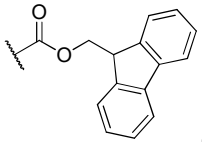




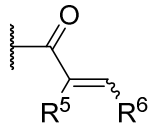
En diversas realizaciones, $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, o se selecciona entre



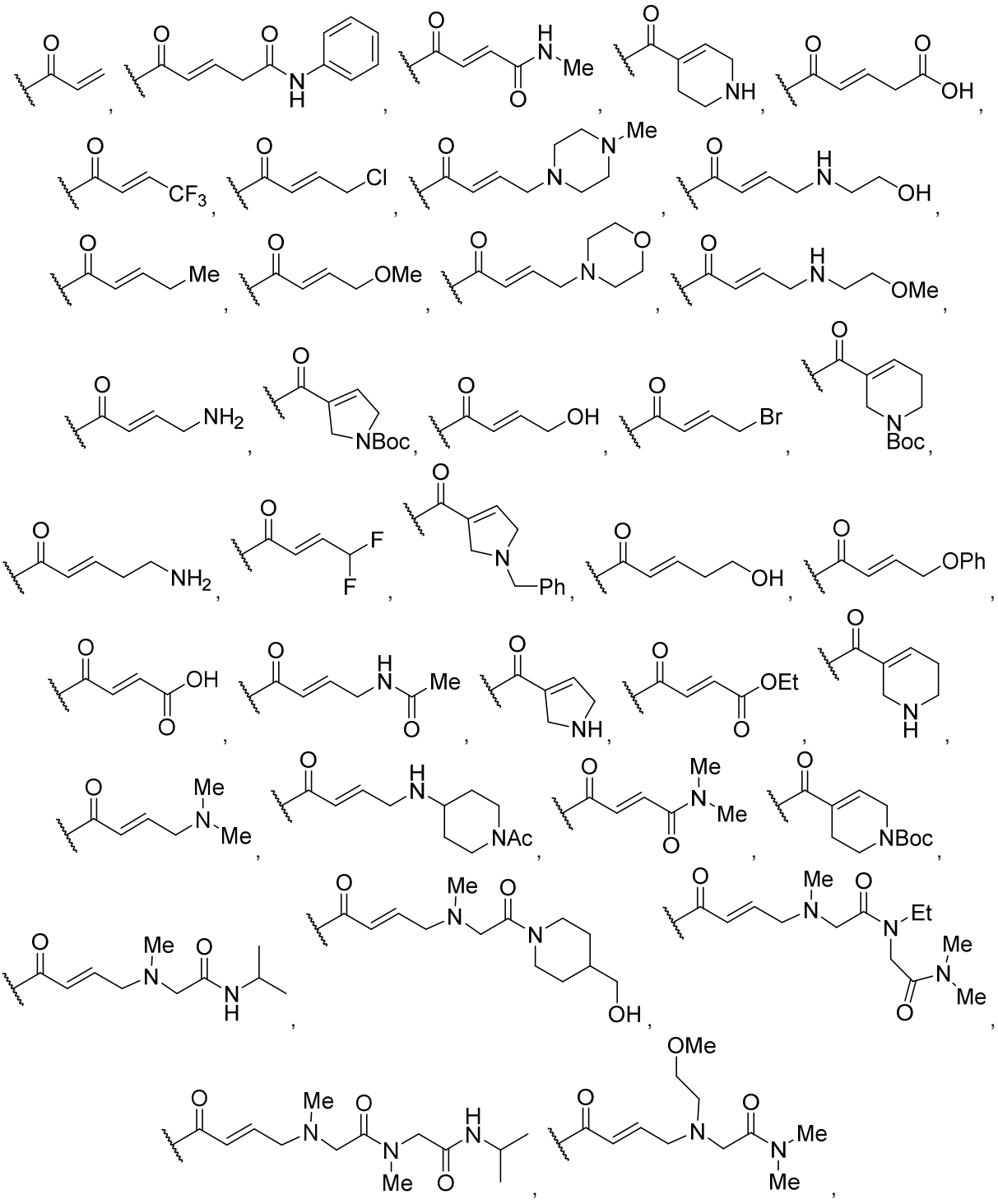
o

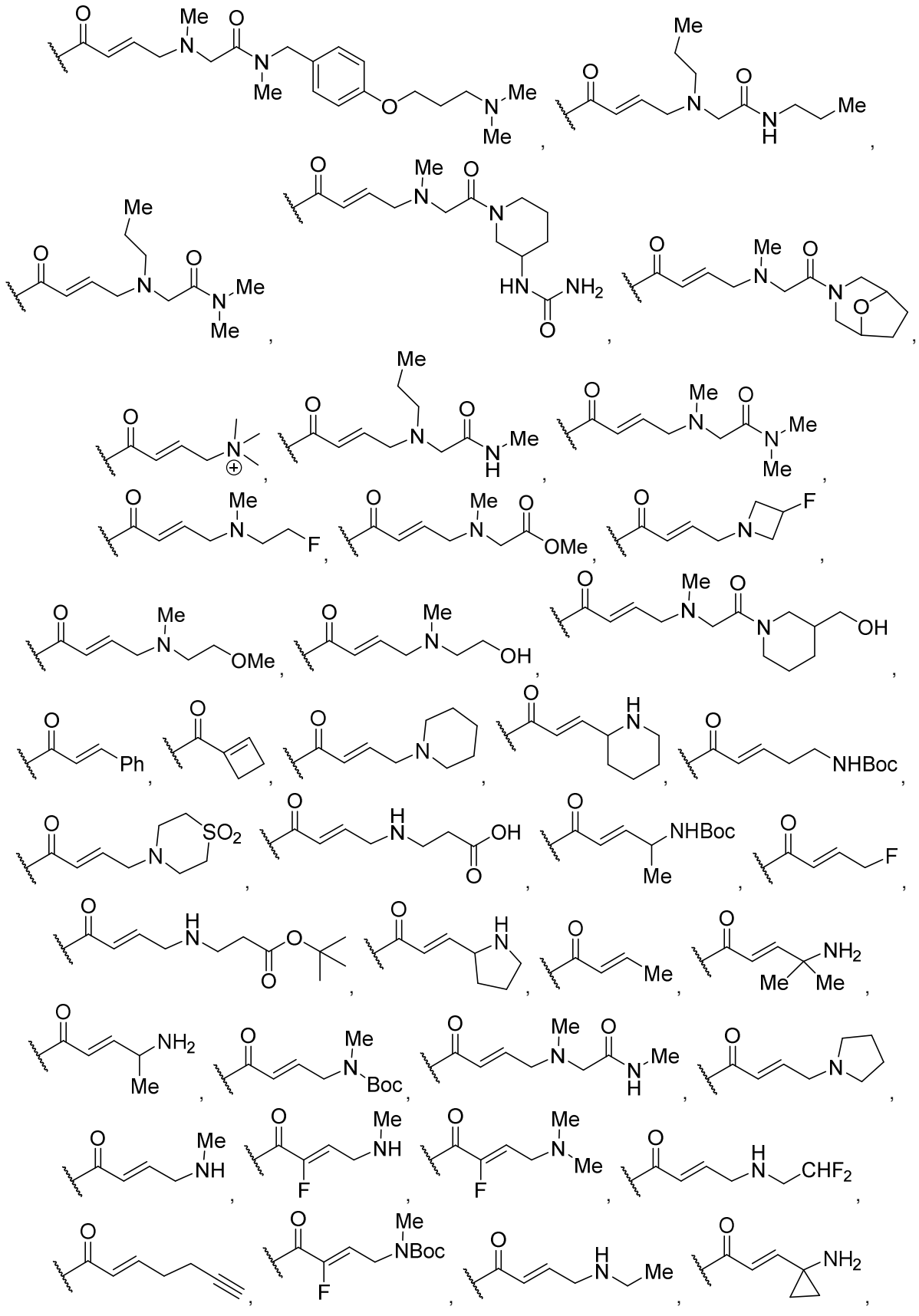


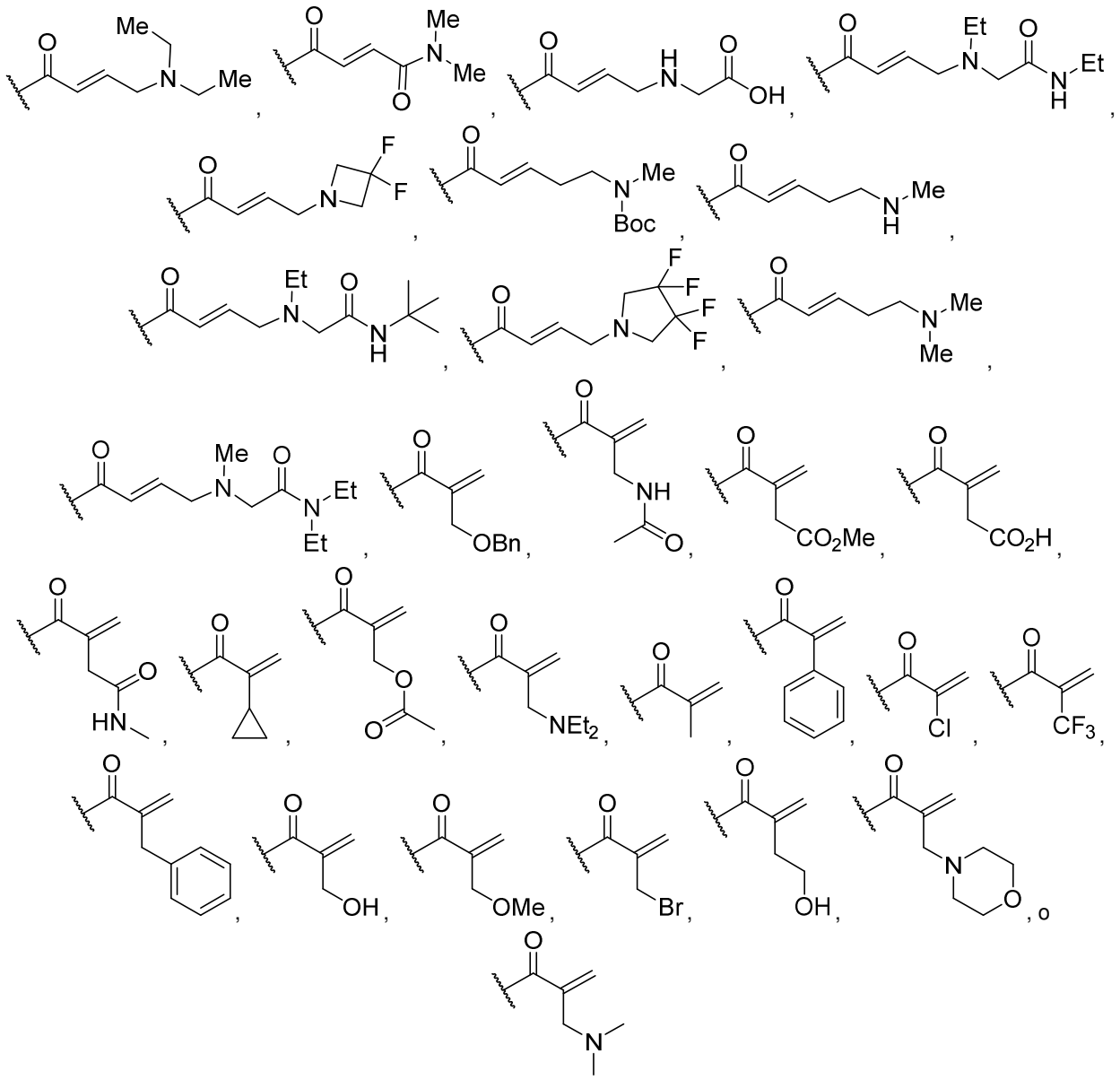
En diversas realizaciones,



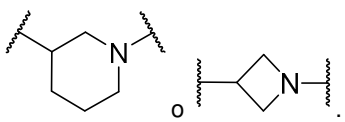
puede ser





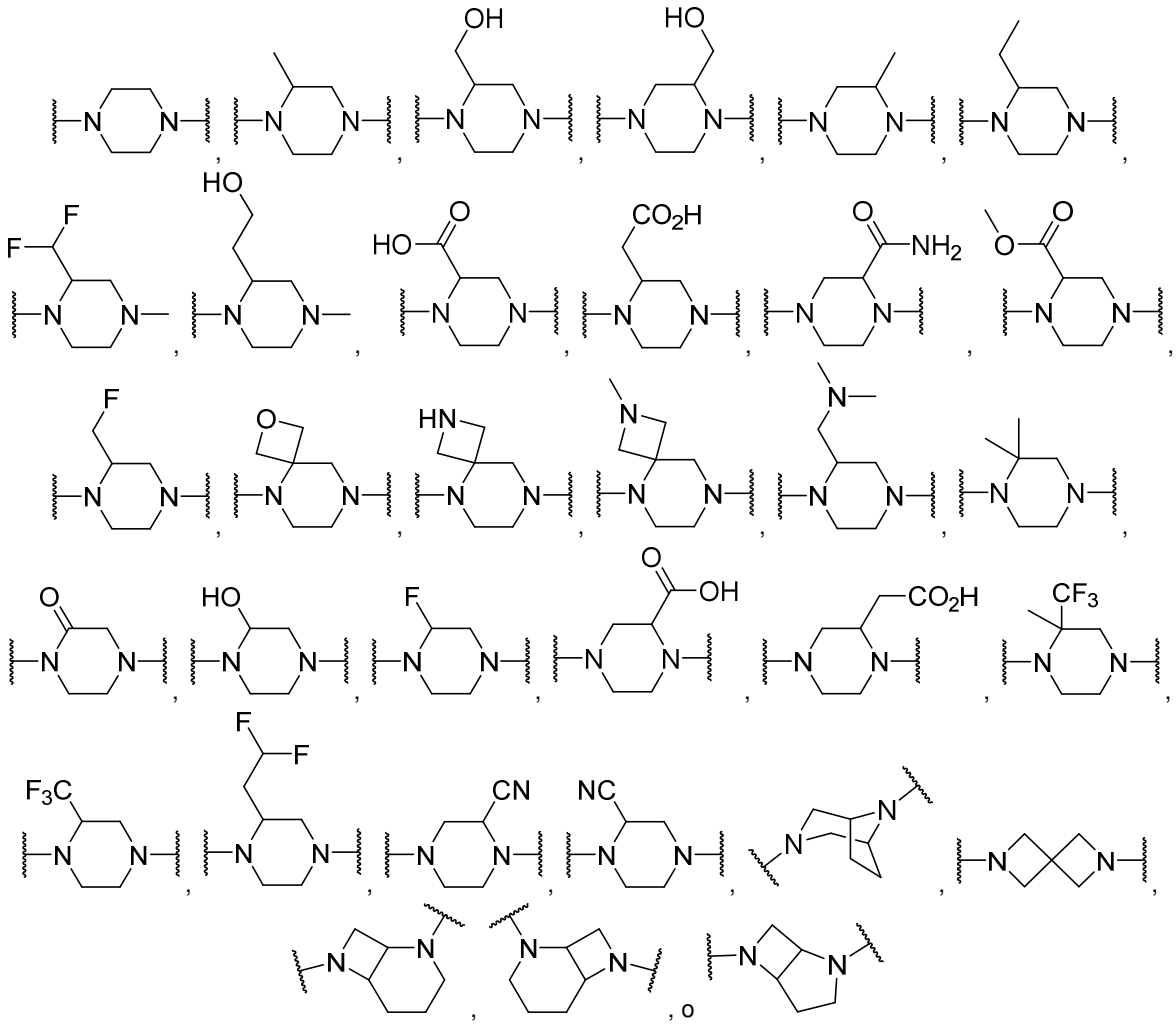


En algunas realizaciones, el anillo A es

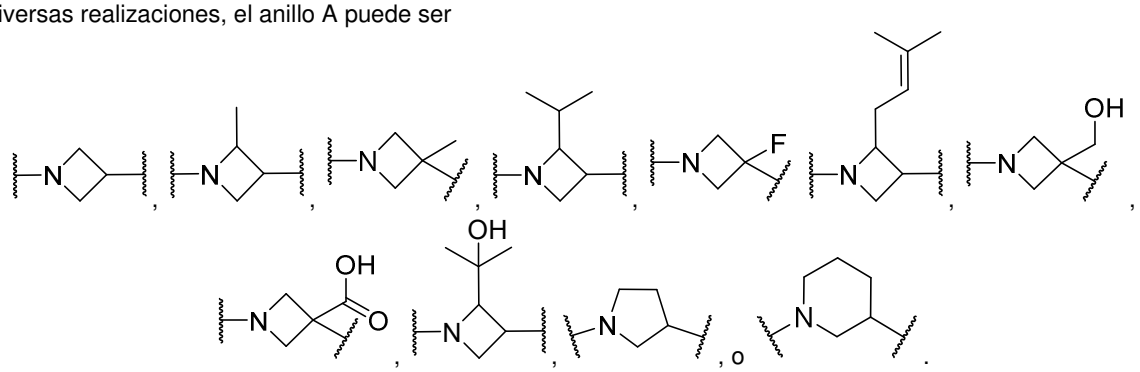


En algunas realizaciones, el anillo A comprende piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azeitidinlo. En algunas realizaciones, el anillo A comprende piperidinilo.

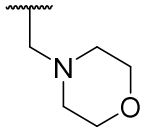
En diversas realizaciones, el anillo A puede ser



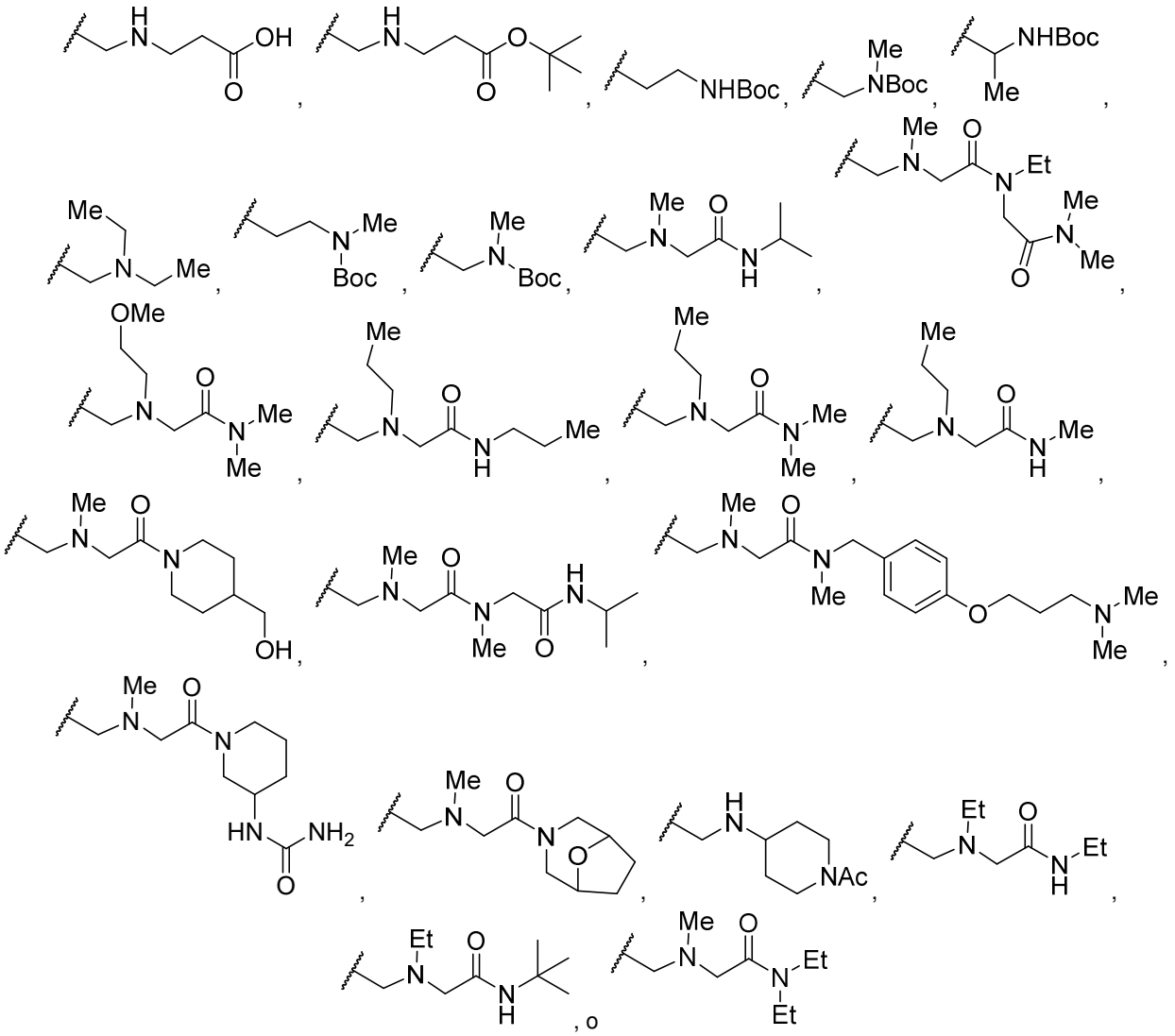
En diversas realizaciones, el anillo A puede ser



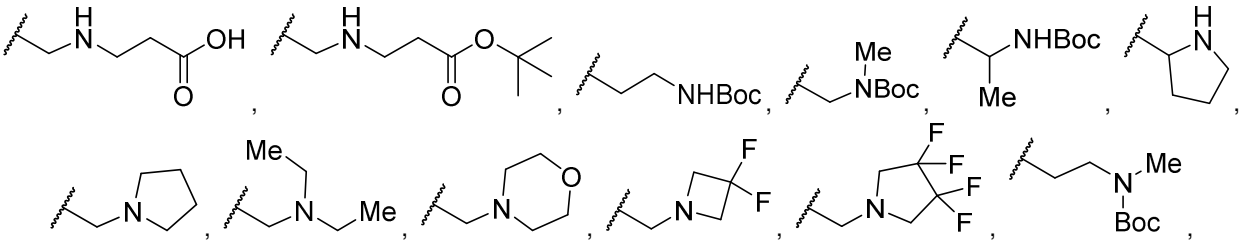
Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (III'), (IV), (IV'), o (V) como se divulgan en la presente pueden tener una o más de las siguientes características. En algunas realizaciones, L es un enlace. En algunas realizaciones, L es alquileno C_{1-2}. En diversas realizaciones, L es O. En algunas realizaciones, L es S. En diversas realizaciones, L es NH. En algunas realizaciones, R^5 es H o halo. En algunas realizaciones, R^5 es H, Br, Cl, F, CN, CH_3, CF_3, CH_2Br, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2OCH_2fenilo, ciclopropilo, fenilo, CH_2fenilo, CH_2OCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2C(O)NHCH_3$, $CH_2OC(O)CH_3$, o

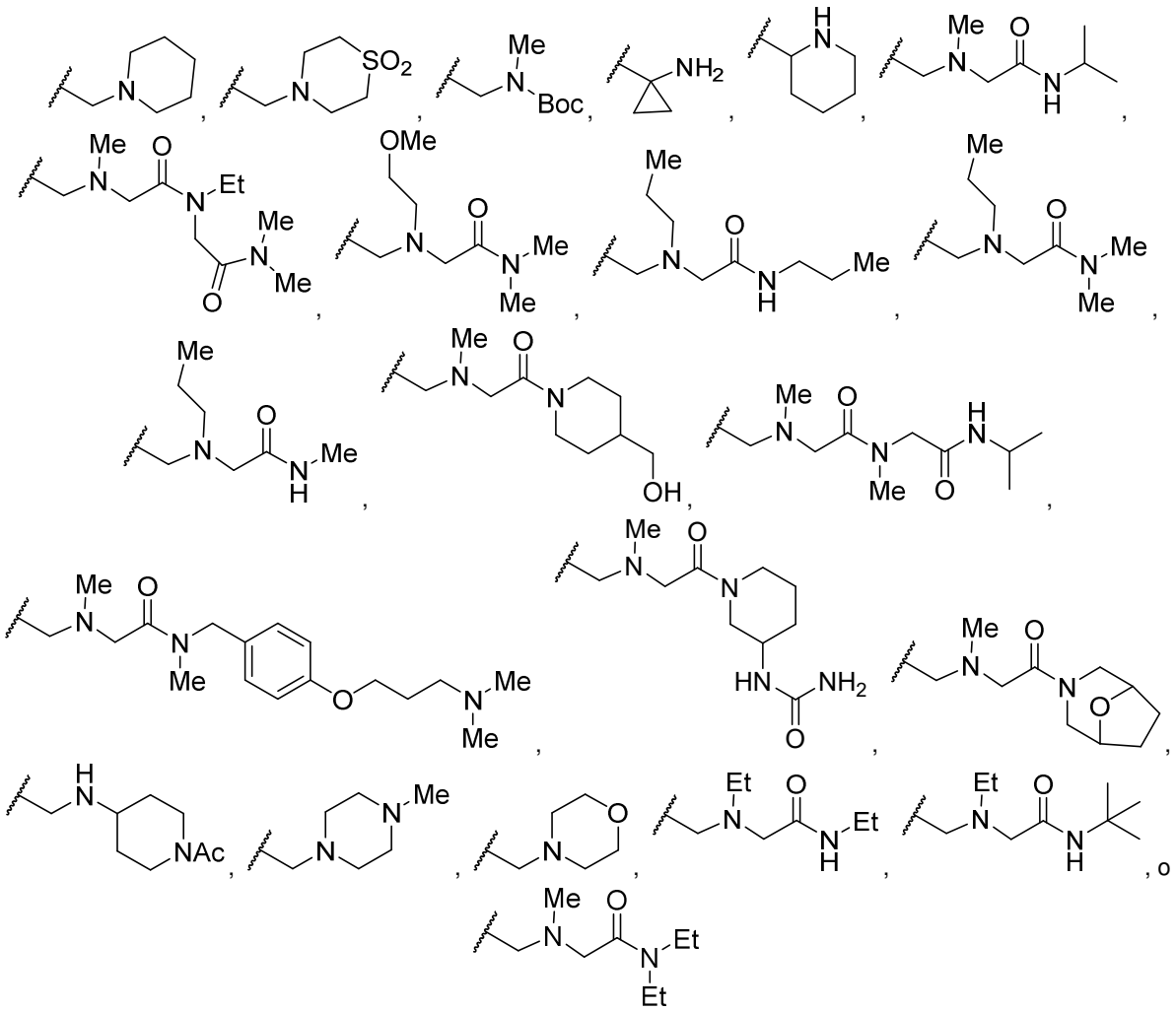


En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_{1-6}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-3}, alquilen C_{1-6}-amina, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-1} C(O)Oalquilo C_{1-3}, alquilen C_{0-1} heterocicloalquilo C_{2-14}, C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-14}, o alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}. En diversas realizaciones, R^6 es alquilen C_{0-6}-amina o alquilen C_{0-3}-amida y es CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$fenilo, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,

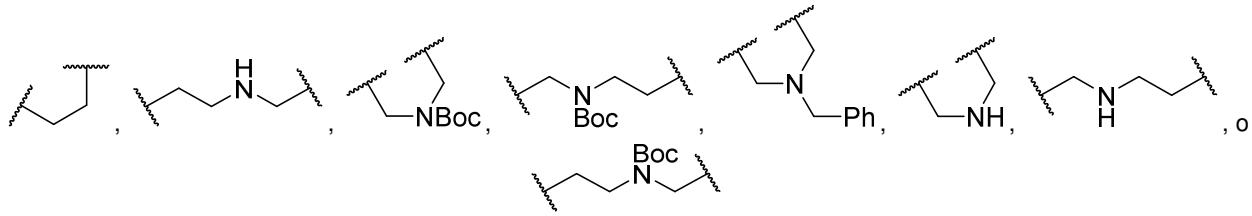


En diversas realizaciones, R^6 es fenilo, ciclopropilo, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl, CH_2A, CH_2OCH_3, CH_2Ofenilo, CH_2OH, CO_2H, $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$fenilo, CH_2CHF_2, CH_2F, CHF_2, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,





En diversas realizaciones, R^5 y R^6 son conjuntamente



En algunas realizaciones, cada uno de R^5 y R^6 es H. En algunas realizaciones, R^7 es H. En algunas realizaciones, R^7 es metilo. En diversas realizaciones, R^7 y R^5 son conjuntamente $-CH_2-$ o $-C(O)CH_2-$.

Los compuestos descritos en la presente se pueden encontrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos provistos se pueden formular en una formulación farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se divulga en la presente un método de inhibición de KRAS G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto o composición divulgada en la presente.

También se proporciona un compuesto o composición proporcionada en la presente para su uso en un método de tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer pulmonar, cáncer pancreático o cáncer colorrectal.

Descripción detallada

Definiciones

Abreviaturas: en la presente se pueden usar las siguientes abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac o ac.	Acuoso
BOC o Boc	terc-butiloxicarbonilo
cpme	ciclopentil metil éter
DCE	1,2-dicloroetano
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DCM	Diclorometano
DMA	*N,N-dimetilacetamida*
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf, DPPF o dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq, eq. o equiv.	Equivalente
ESI o ES	ionización mediante electropulverización
Et	Etilo
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
g	Gramos
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
iPr	Isopropilo
iPr_2NEt o DIPEA	N-etil diisopropilamina (base de Hünig)
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
KOAc	acetato de potasio
Reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano, 2,4-Bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-disulfuro
LC MS, LCMS, LC-MS o LC/MS	cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas
LG	grupo saliente (por ejemplo, halógeno, mesilato, triflato)
LHMDS o LiHMDS	hexametildisilazida de litio
m/z	masa dividida por la carga
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Met	Especies metálicas para acoplamiento cruzado (por ejemplo, MgX, ZnX, SnR_3, SiR_3, $B(OR)_2$)
mg	Miligramo
min	Minuto
ml	Mililitro
MS	espectros de masas
NaHMDS	hexametildisilazida de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
n-BuLi	n-butillitio
NCS	N-clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
$Pd(PPh_3)_4$	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Ph	Fenilo
PR o PG o Grupo prot.	grupo protector
mfr	matraz de fondo redondo
RP-HPLC	cromatografía líquida a presión elevada de fase inversa
TA o ta	temperatura ambiente
sat. o satd.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SPhos Pd G3 o SPhos G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-

	bifenil)]paladio(II)
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(benzotriazol-1-il)uronio
t-BuOH	*terc*-butanol
TEA o Et_3N	trimetilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	ultravioleta

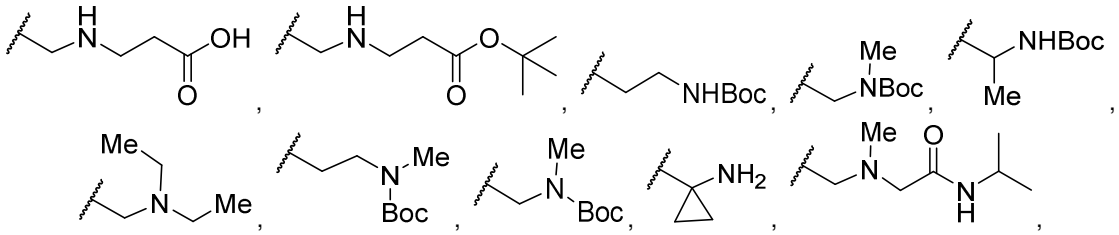
El uso de los términos "un", "uno", "el", y referentes similares en el contexto para describir la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe considerarse inclusivo tanto del plural como del singular, salvo que se indique otra cosa. Se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en la presente sirva como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra comprendido en el intervalo, salvo que se indique otra cosa, y cada valor se parado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en la presente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no constituye una limitación en el alcance de la invención salvo que se reivindique otra cosa. Ninguna redacción de la memoria descriptiva debe tomarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

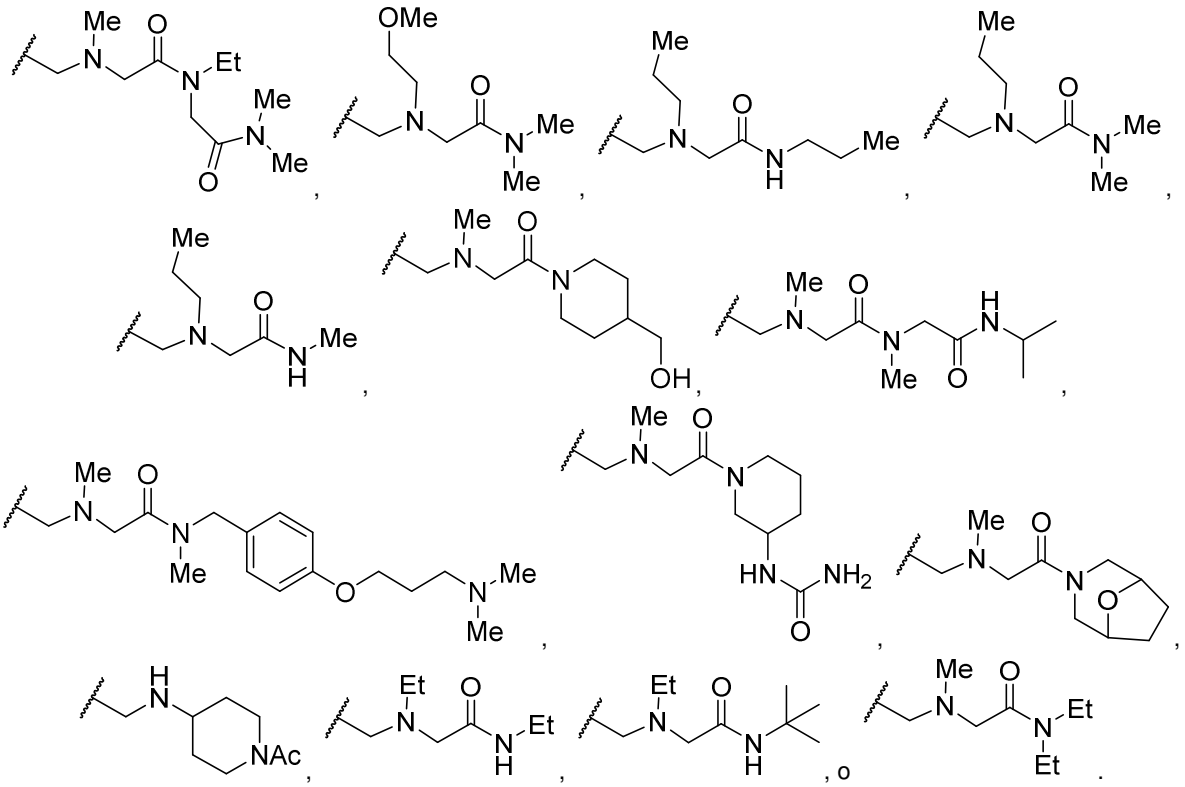
Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo C1-C_8 de cadena lineal y ramificada, que incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. El término C_{m-n} significa que el grupo alquilo tiene de "m" a "n" átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Un alquilo (por ejemplo, metilo) o un alquilen o (por ejemplo, -CH_2-), puede estar sustituido por uno o más, y de forma típica de uno a tres, grupos seleccionados independientemente, por ejemplo, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, -NC, amino, -CO_2H, -CO_2 alquilo C_1-C_8, -OCOalquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10}, y heteroarilo C_5-C_{10}. El término "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo en el que al menos uno, por ejemplo, de uno a seis, o todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por átomos de halógeno.

Los términos "alquenilo" y "alquinilo" indican un grupo alquilo que incluye además un doble enlace o un triple enlace, respectivamente.

Como se usa en la presente, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "alcoxi" se define como -OR, en donde R es alquilo.

Como se usa en la presente, el término "amino" o "amina" indistintamente se refiere a un grupo -NR_2, en donde cada R es, por ejemplo, H o un sustituyente. En algunas realizaciones, el grupo amino está adicionalmente sustituido para forma un ion amonio, por ejemplo, NR_3^+. Los restos amonio están específicamente incluidos en la definición de "amino" o "amina". Los sustituyentes pueden ser, por ejemplo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amida o carboxilato. Un grupo R también se puede sustituir, por ejemplo, con uno o más, por ejemplo, uno a cuatro, grupos seleccionados de halo, ciano, alquenilo, alquinilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, urea, carbonilo, carboxilato, amina y amida. Un grupo "amida" o "amido" indistintamente se refiere a un grupo similar a un grupo amina o amino que incluye además un C(O), por ejemplo, -C(O)NR_2. Algunos grupos amino o amido considerados (algunos con grupos alquileno opcionales, por ejemplo, alquilenamino o alquilenamido) incluyen CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$fenilo, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,





Como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático C_{6-14} monocíclico o policíclico, preferentemente un grupo aromático C_{6-10} monocíclico o bicíclico, o un grupo C_{10-14} policíclico aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono C_{10-14} bicíclicos y tricíclicos, donde un anillo es aromático y el resto están saturados, parcialmente insaturados o son aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). Salvo que se indique otra cosa, un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más y, en particular, de uno a cuatro, grupos seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_1-C_8, -OCOalquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10}, y heteroarilo C_5-C_{10}.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático monocíclico o policíclico, donde el anillo policíclico puede estar condensado, en forma de puente, o ser de tipo espiro. El anillo carbocíclico puede tener de 3 a 10 átomos anulares de carbono. Los anillos carbocíclicos contemplados incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononilo.

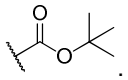
Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico) saturado o parcialmente insaturado que contiene 3 o más (por ejemplo, 3 a 12, 4 a 10, 4 a 8, o 5 a 7) átomos totales, de los que de uno a cinco (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5) de los átomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, dihidropirrolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidropiridinilo, oxacicloheptilo, dioxacicloheptilo, tiacicloheptilo y diazacicloheptilo.

A menos que se indique claramente lo contrario, un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más grupos, particularmente, uno a cuatro. Algunos sustituyentes considerados incluyen halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_1-C_8, -OCOalquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10}, y heteroarilo C_5-C_{10}.

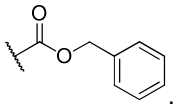
Como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico) que contiene de uno a tres anillos aromáticos y que contienen de uno a cuatro (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, de 5 a 10 o de 5 a 7 átomos. Heteroarilo también se refiere a anillos C_{10-14} bicíclicos y tricíclicos, donde un anillo es aromático y el resto están saturados, parcialmente insaturados o son aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, triazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo,

furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quiazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. Salvo que se indique otra cosa, un grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más y, en particular, de uno a cuatro o uno o dos, sustituyentes. Los sustituyentes considerados incluyen halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo C_1-C_8, -OCOalquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10}, y heteroarilo C_5-C_{10}.

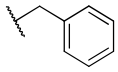
Como se usa en la presente, el término Boc se refiere a la estructura



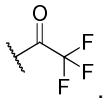
Como se usa en la presente, el término Cbz se refiere a la estructura



Como se usa en la presente, el término Bn se refiere a la estructura



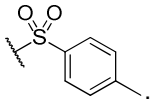
Como se usa en la presente, el término trifluoroacetamida se refiere a la estructura



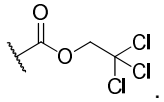
Como se usa en la presente, el término tritilo se refiere a la estructura



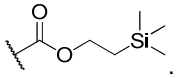
Como se usa en la presente, el término tosilo se refiere a la estructura



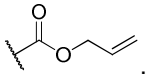
Como se usa en la presente, el término Troc se refiere a la estructura



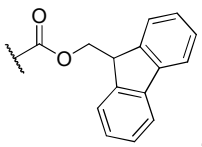
Como se usa en la presente, el término Teoc se refiere a la estructura



Como se usa en la presente, el término Alloc se refiere a la estructura



Como se usa en la presente, el término Fmoc se refiere a la estructura



.

Compuestos de la divulgación

En la presente, se proveen inhibidores de KRAS con estructuras de una de las Fórmulas I-V, lo que se discute de forma más detallada más adelante.

Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los compuestos isotópicamente marcados y farmacéuticamente aceptables, en los que uno o más átomos de los compuestos descritos en la presente se reemplazan con átomos con el mismo número atómico, pero con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que usualmente se observan en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, y ^{125}I, respectivamente. Estos compuestos marcados isotópicamente podrían útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión con el sitio de acción farmacológicamente importante. Algunos compuestos de la divulgación marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos de tritio radioactivo, es decir ^{3}H, y carbono 14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

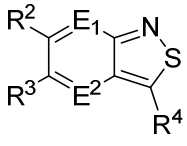
La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos de estructura (I) marcados de forma isotópica se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en las Preparaciones y los Ejemplos, tal como se establece a continuación, mediante un reactivo adecuado marcado de forma isotópica en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

Los compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y esquemas adjuntos con un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado anteriormente.

Determinados compuestos descritos en la presente pueden existir como estereoisómeros (es decir, isómeros que difieren únicamente en cuanto al arreglo espacial de átomos), lo que incluye isómeros ópticos e isómeros conformacionales (o confórmeros). Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones de estereoisómeros individuales como preparaciones enriquecidas de cada uno, y tanto las mezclas racémicas de dichos estereoisómeros como los diasterómeros y enantiómeros individuales que se puede separar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. De manera adicional, los compuestos descritos en la presente incluyen todas las formas tautoméricas de los compuestos.

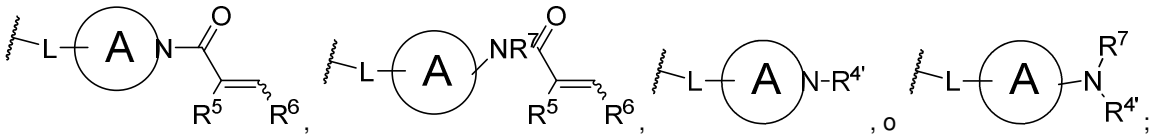
Determinados compuestos descritos en la presente pueden existir en forma de atropisómeros, los que son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita o se enlentece en gran medida la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula como consecuencia de interacciones estéricas con otras partes de la molécula. Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los atropisómeros, tanto como preparaciones de atropisómeros individuales puros, preparaciones enriquecidas de cada uno de estos o una mezcla no específica de cada uno de estos. En el caso de que la barrera rotacional alrededor del enlace sencillo sea lo suficientemente elevada y la interconversión entre conformaciones sea lo suficientemente lenta, pueden ser posibles la separación y el aislamiento de las especies isoméricas.

En la presente se divulga un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I)

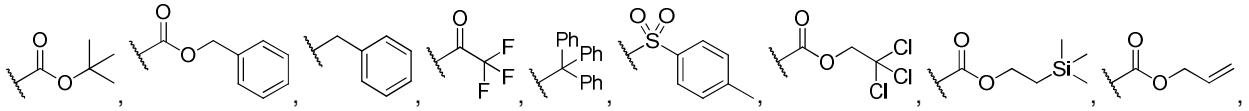


(I)

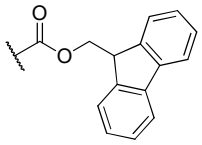
en donde E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1; R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo; R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilenarilo C_{0-3}, o alquilenheteroarilo C_{0-3}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros; R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo; R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro; L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH; $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3} arilo, o se selecciona entre

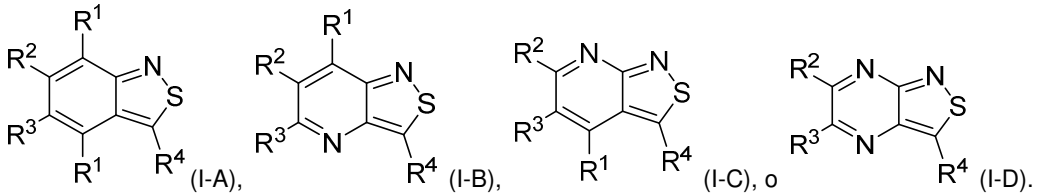


o



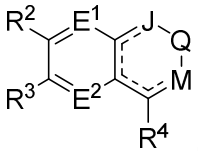
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilenamida C_{0-6}, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3}arilo, o ciano o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; y R^7 es H o alquilo C_{1-3}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto de fórmula I puede existir en forma de fórmula (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D):



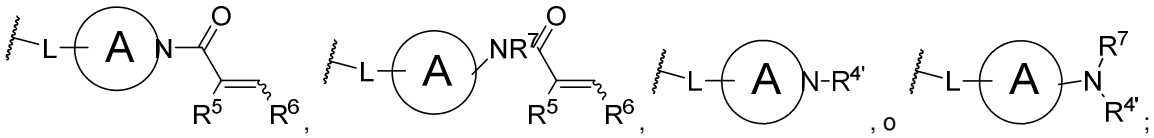
(I-A), (I-B), (I-C), o (I-D).

En la presente se proporciona un compuesto que tiene una estructura de fórmula (II)

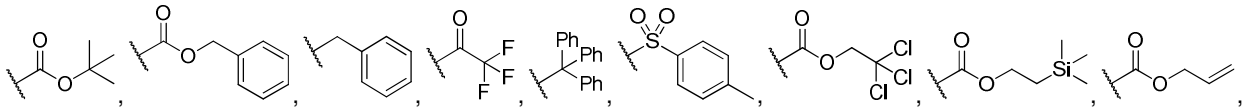


(II)

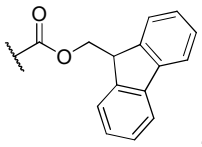
en donde E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1; J es N, NR^{10}, o CR^{10}; M es N, NR^{13}, o CR^{13}; ---- es un enlace sencillo o doble según sea necesario para dar a cada átomo su valencia normal; R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo; R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilenarilo C_{0-3}, o alquilenheteroarilo C_{0-3}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros; R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo; R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro; L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH; $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3} arilo, o se selecciona entre



o

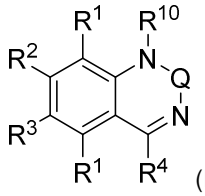
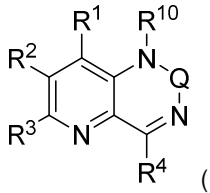
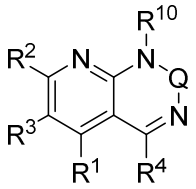
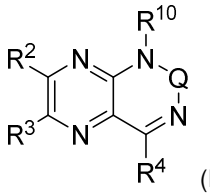
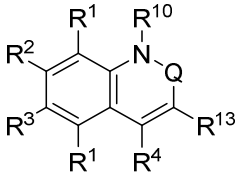
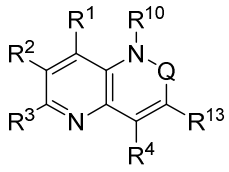
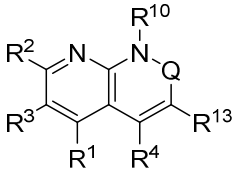
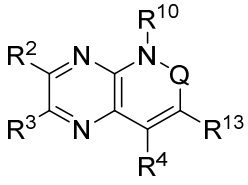
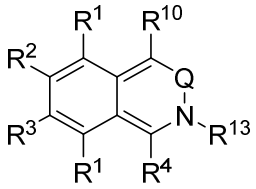
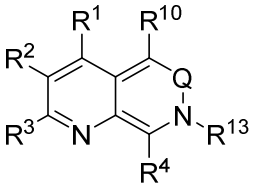
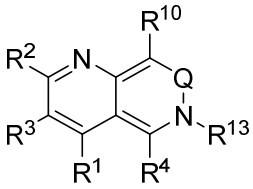
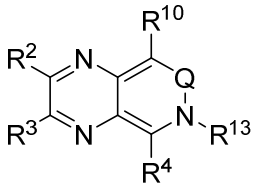
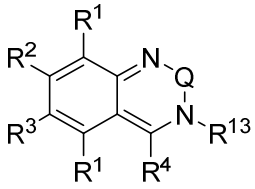
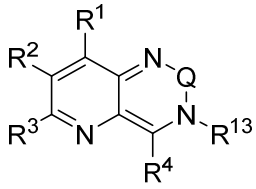
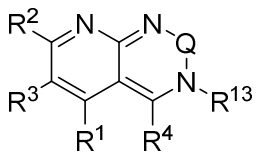
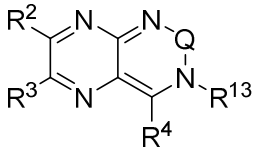


R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilenamida C_{0-6}, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3}arilo, o ciano o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; R^7 es H o alquilo C_{1-3}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S, o $C=NR^8$; R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, ciano, nitro, o cicloalquilo C_{3-6}, o R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros; R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3} arilo, alquilen C_{0-3}heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}arilo, O-alquilen C_{0-3}heteroarilo, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, O-alquilen C_{0-3}arilo, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}arilo, NH-alquilen C_{0-3}heteroarilo, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, halo, ciano o alquilenamina C_{1-6}; y R^{13} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alquilenamina C_{1-3}, y cicloalquilo C_{3-5}, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que (1) cuando J es NR^{10}, M es N o CR^{13}; (2) cuando M es NR^{13}, J es N o CR^{10}; (3) cuando J es CR^{10}, M es N o NR^{13}; y (4) cuando M es CR^{13}, J es N o NR^{10}.

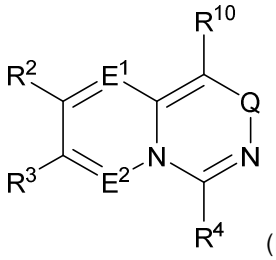
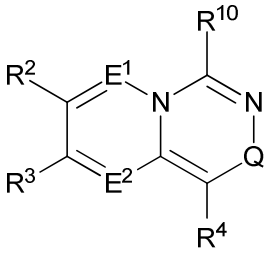
En diversas realizaciones, J es NR^{10} y M es CR^{13}. En algunas realizaciones, J es CR^{10} y M es NR^{13}. En algunas realizaciones, J es CR^{10} y M es N. En diversas realizaciones, J es N y M es NR^{13}. En algunas realizaciones, J es N y M es CR^{13}. Algunas contemplan específicamente que R^{13} incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, trifluorometilo, CH_2NH_2, y ciclopropilo. En algunas realizaciones, J es NR^{10} y M es N. En algunas realizaciones, cuando Q

es C=O y cada uno de E^1 y E^2 es CR^1, entonces cualquiera de (1) R^{10} es alquilen C_{1-3}arilo, alquilen C_{1-3}heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{1-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, o halo; o (2) R^{13} es haloalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5}.

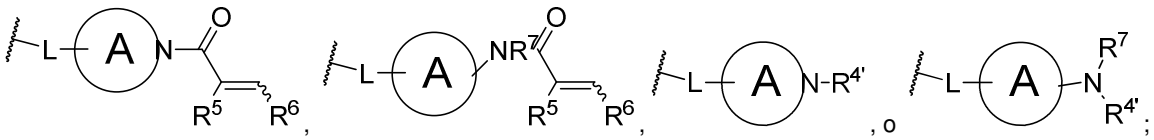
Un compuesto de fórmula II puede estar en forma de la fórmula (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), (II-H), (II-J), (II-K), (II-L), (II-M), (II-N), (II-O), (II-P), o (II-Q):


(II-A),

(II-B),

(II-C),

(II-D),

(II-E),

(II-F),

(II-G),

(II-H),

(II-J),

(II-K),

(II-L),


(II-M),

(II-N),

(II-O),
(II-P), o

(II-Q).

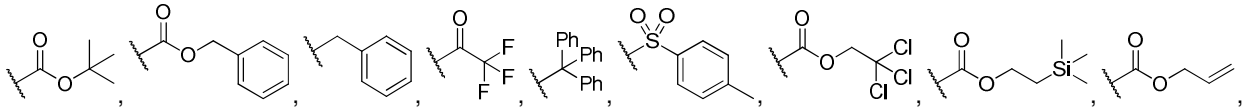
En la presente también se divulga un compuesto que tiene una estructura de fórmula (III) o fórmula (III'):


(III) o

(III')

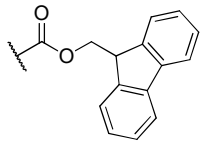
en donde cada R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo; R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilenarilo C_{0-3}, o alquilenheteroarilo C_{0-3}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros; R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo; R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro; L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH; $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3} arilo, o se selecciona entre

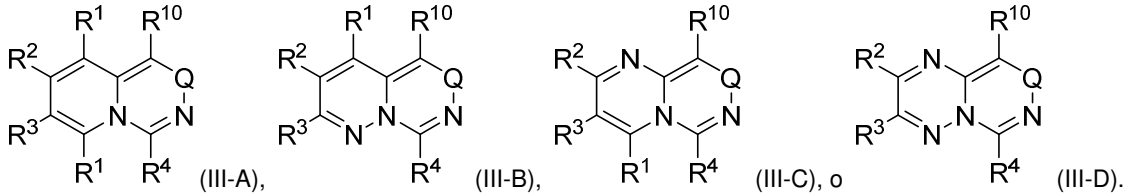


o

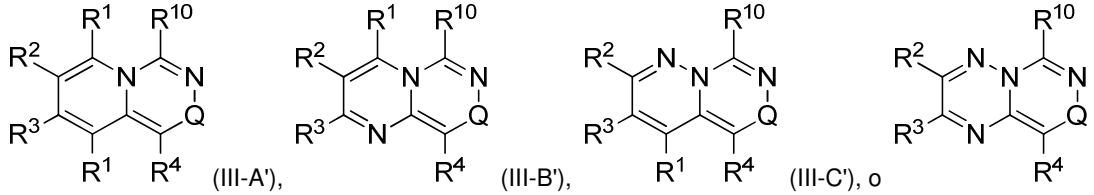


R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilenamida C_{0-6}, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3}arilo, o ciano o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; R^7 es H o alquilo C_{1-3}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S, o $C=NR^8$; cada uno de R^8 y R^9 independientemente es H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, ciano, nitro, o cicloalquilo C_{3-6}, o R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros; y R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3} arilo, alquilen C_{0-3}heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}arilo, O-alquilen C_{0-3}heteroarilo, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}arilo, NH-alquilen C_{0-3}heteroarilo, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, halo, ciano o alquilenamina C_{1-6}, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

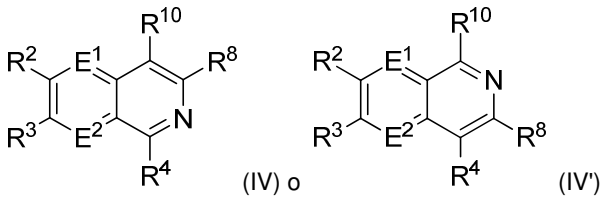
Un compuesto de fórmula III puede existir en forma de fórmula (III-A), (III-B), (III-C) o (III-D):



Un compuesto de fórmula III' puede existir en forma de fórmula (III-A'), (III-B'), (III-C'), o (III-D'):

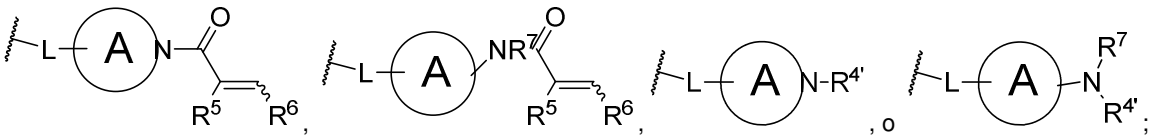


También se divulga en la presente un compuesto que tiene una estructura de fórmula (IV) o fórmula (IV'):



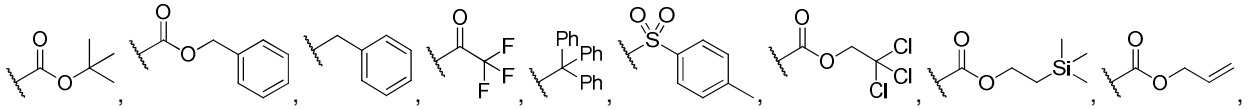
(IV) o (IV')

en donde E^1 y E^2 son cada uno independientemente CR^1 o N; R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo; R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilenarilo C_{0-3}, o alquilenheteroarilo C_{0-3}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros; R^3 es halo, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo; R^4 es

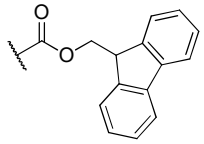


el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro; L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH; $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3} arilo,

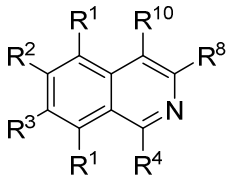
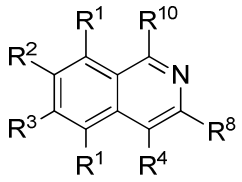
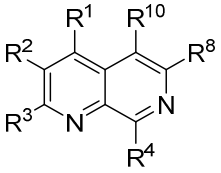
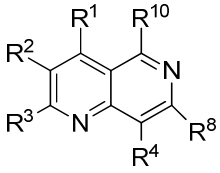
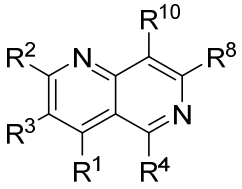
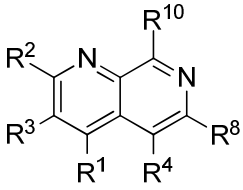
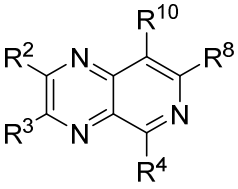
o se selecciona entre



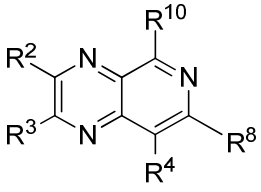
o



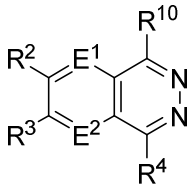
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilenamida C_{0-6}, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3}arilo, o ciano o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; R^7 es H o alquilo C_{1-3}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; R^8 es alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, halo, ciano, nitro, cicloalquilo C_{3-6}, o $NR^{11}R^{12}$; R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4}, o cicloalquilo C_{3-5}; y R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3} arilo, alquilen C_{0-3}heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}arilo, O-alquilen C_{0-3}heteroarilo, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}arilo, NH-alquilen C_{0-3}heteroarilo, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, halo, ciano o alquilenamina C_{1-6}, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, E^1 y E^2 son cada uno CR^1, y R^8 es hidroxi, halo, nitro, o cicloalquilo C_{3-6}. En algunas realizaciones, R^8 es metilo. El compuesto puede tener una estructura de fórmula (IV-A), (IV'-A), (IV-B), (IV'-B), (IV-C), (IV'-C), (IV-D), o (IV'-D):


(IV-A),

(IV'-A),

(IV-B),

(IV'-B),

(IV-C),

(IV'-C),

(IV-D)

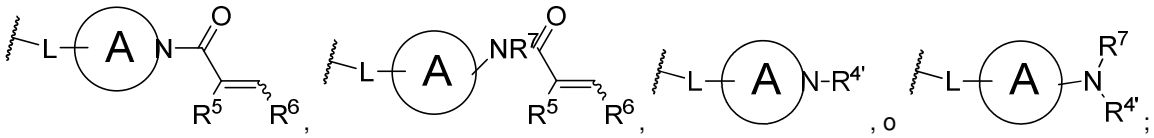
o


(IV'-D).

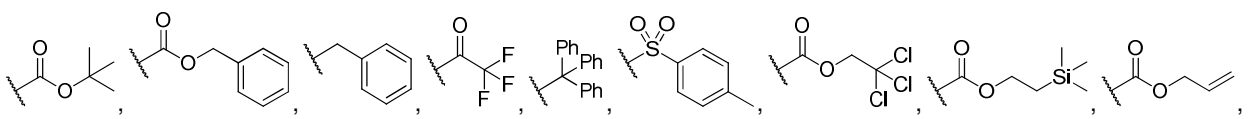
También se divulgan en la presente compuestos que tienen una estructura de fórmula (V):


(V)

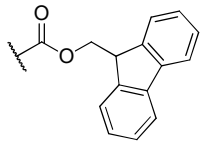
en donde E^1 y E^2 son cada uno independientemente CR^1 o N; R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano, o halo; R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilenarilo C_{0-3}, o alquilenheteroarilo C_{0-3}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros; R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo, o heteroarilo; R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro; L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH; $R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3} arilo, o se selecciona entre



o

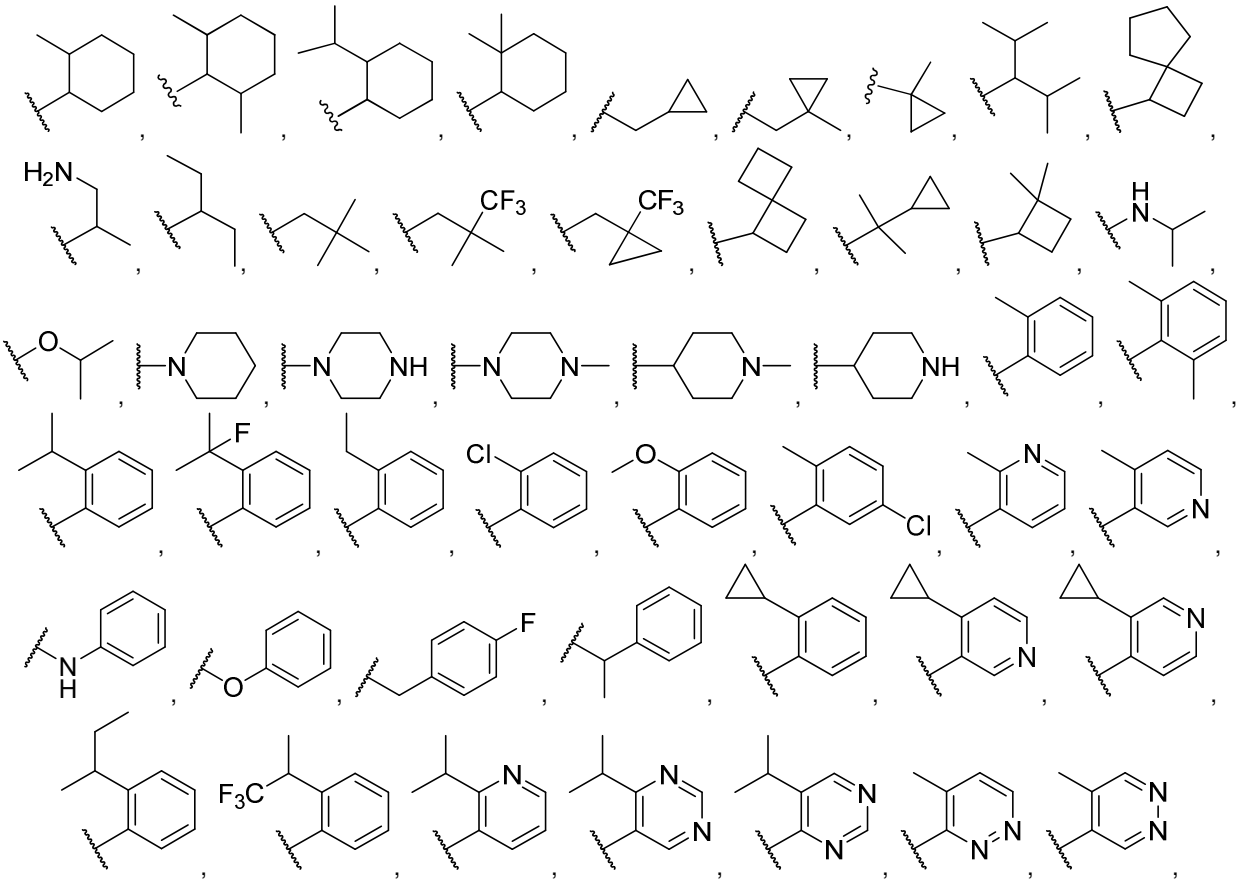


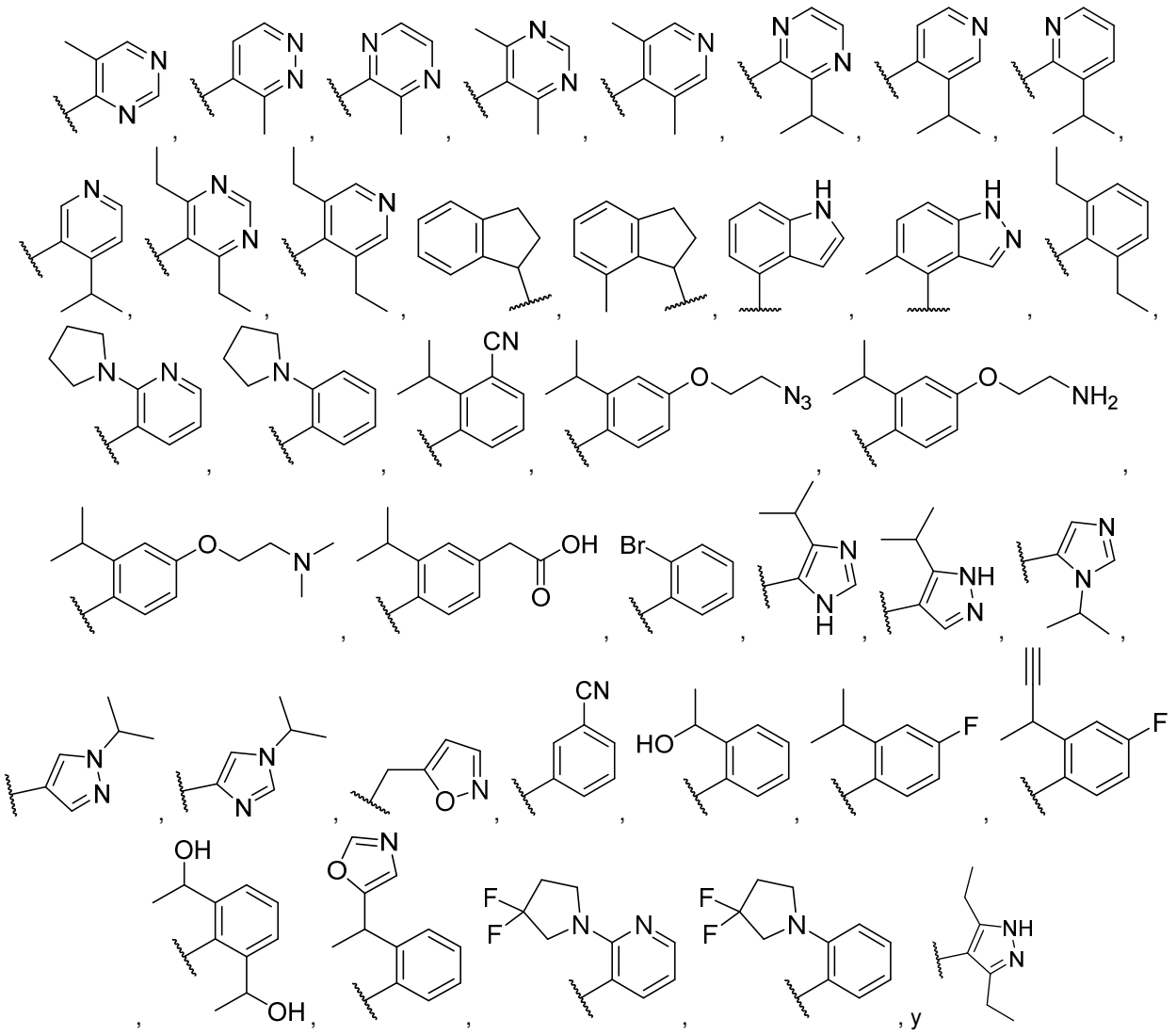
R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilenamida C_{0-6}, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)Oalquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-3}arilo, o ciano o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; R^7 es H o alquilo C_{1-3}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros; y R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3} arilo, alquilen C_{0-3}heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-3} heterocicloalquilo C_{2-7}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}arilo, O-alquilen C_{0-3}heteroarilo, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, NH-alquilo C_{1-8}, N-alquilo C_{1-8}, NH-alquilen C_{0-3}arilo, NH-alquilen C_{0-3}heteroarilo, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-7}, halo, ciano o alquilenamina C_{1-6}; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para los compuestos de fórmulas (II), (III), y (III'): En algunas realizaciones, Q es C=O. En algunas realizaciones, Q es C=S. En algunas realizaciones, Q es C=NR^8. R^8 puede ser alquilo C_{1-2}, por ejemplo, metilo.

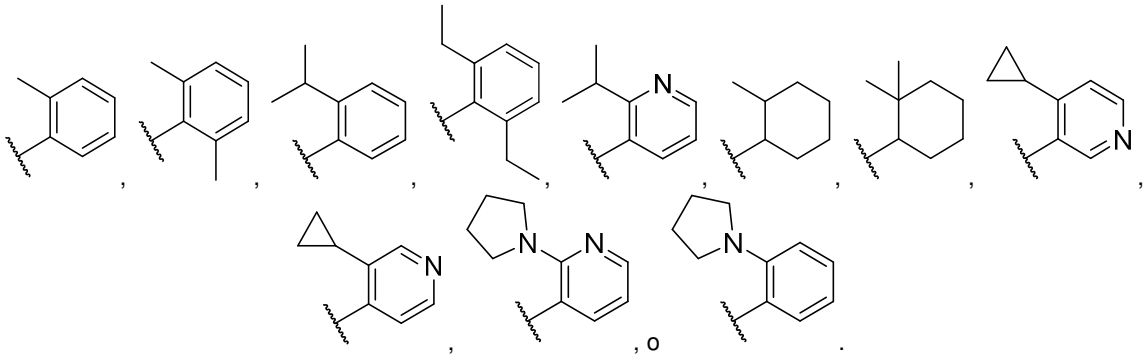
Q puede ser CR^8R^9 o C=CR^8R^9. R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-4 miembros, por ejemplo, un anillo de ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo) y R^9 es H.

Para los compuestos de fórmulas (II), (III), (III'), (IV), (IV'), y (V): En diversas realizaciones, R^{10} es alquilo C_{1-4}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-6}, heterocicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-4}, o ariloxi. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilo C_{1-5}, o alquilo C_{1-3}. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}arilo, alquilen C_{0-1}arilo, o fenilo. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}heteroarilo, o alquilen C_{0-1}heteroarilo, y el heteroarilo puede ser, por ejemplo, piridilo. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-8}, o cicloalquilo C_{3-8}, y el cicloalquilo puede ser, por ejemplo, ciclohexilo. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{3-8} o alquilen C_{0-1}-heterocicloalquilo C_{3-8}. En diversas realizaciones, R^{10} es alquilenenamina C_{0-6} o alquilenenamina C_{0-3} o amina. Algunas contemplan específicamente que R^{10} incluye *i*-Pr, *t*-Bu, fenilo, bencilo, OCH_3, Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,





R^{10} puede comprender un arilo ortosustituido, heteroarilo ortosustituido o ciclohexilo 2-sustituido, tales como, por ejemplo,

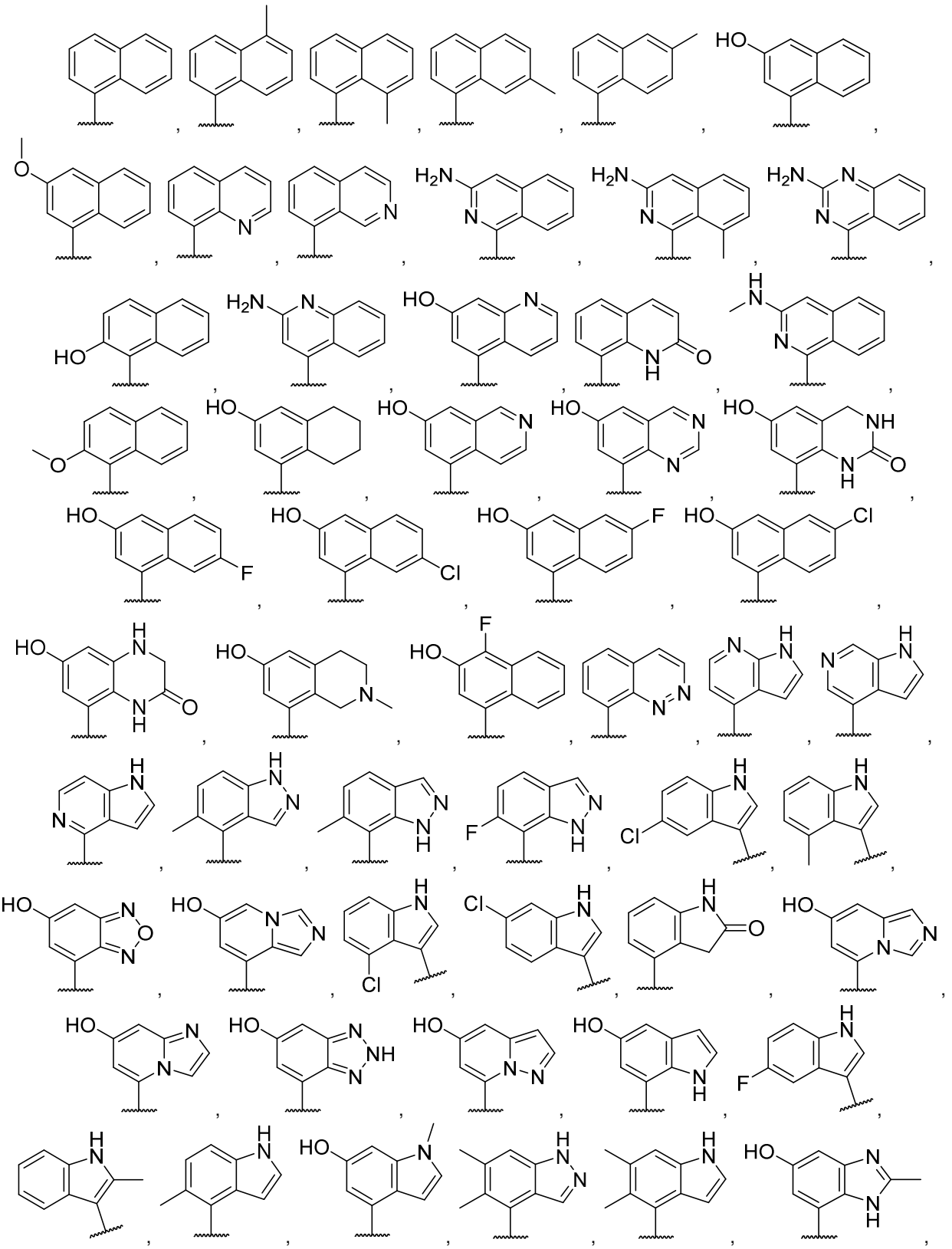


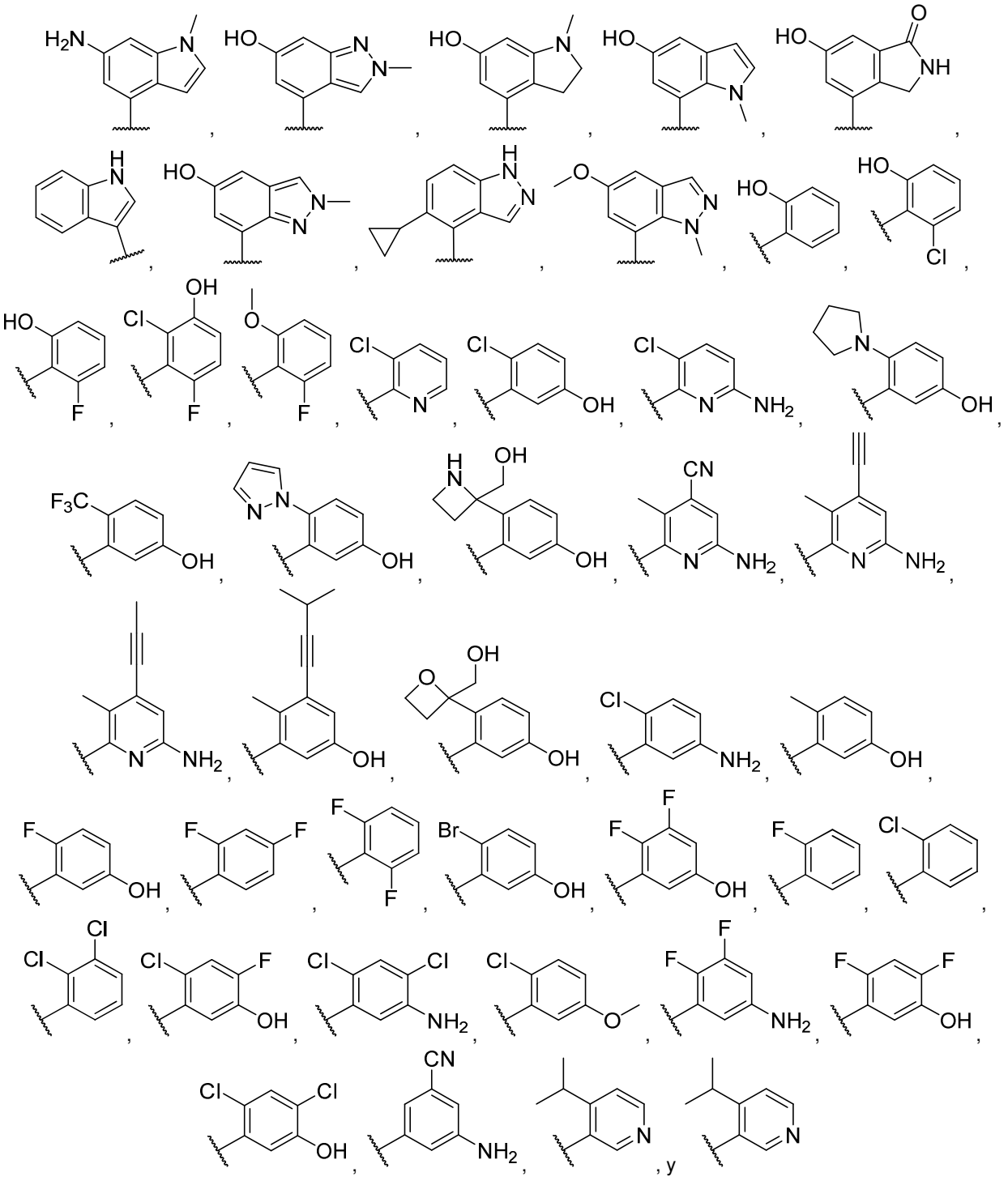
Para todos los compuestos:

R^1 puede ser un resto pequeño. Por ejemplo, R^1 puede ser H, alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3), o halo (por ejemplo, F). Algunas contemplan específicamente que R^1 incluye H, F, Me, Cl, y CF_3.

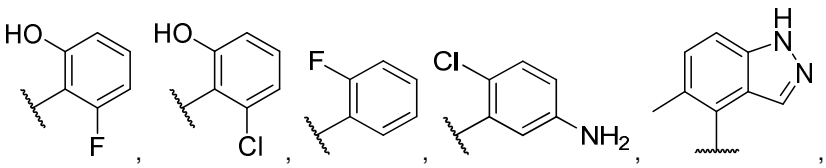
R^2 puede ser alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquilo C_{3-6}, alquilen C_{0-1}arilo (por ejemplo, arilo), o alquilen C_{0-1}heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo). Algunas contemplan específicamente que

los grupos R^2 incluyen fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo, indolilo, azaindolilo, indolinilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, imidazolilo, cinolinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, indolinonilo, isoindolinonilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo, o tetrahidroisoquinolinilo. Para algunas otras, específicamente R^2 incluye Cl, Br, CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, pirrolidina, azetidina, OCH_3, OCH_2CH_3, fenilo,

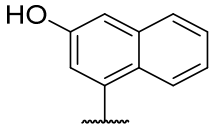




En algunas realizaciones, R^2 es



o

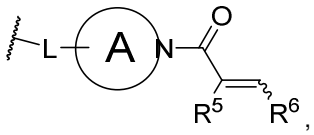


R^3 puede ser halo (por ejemplo, Cl), alquilo C_{1-2} (por ejemplo, metilo), o haloalquilo C_{1-2} (por ejemplo, CF_3). Algunas contemplan específicamente que R^3 incluye Cl, Me, CF_3, OMe, Et, $C=CH_2$, y ciclopropilo.

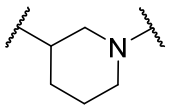
L puede ser un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquilen C_{0-5}, o -NH-alquilen C_{0-5}, y para alquilen C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5}, y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede sustituir opcionalmente con O, S o NH. Por ejemplo, L puede ser $-CH_2$-NH- cuando un átomo de carbono de un grupo alquileno C_2 se ha sustituido por NH, o -O-CH_2CH_2-O-, cuando un átomo de carbono de un grupo O-alquilo C_3 se ha sustituido por un O. Otras opciones con sustitución de alquileno C_3, C_4, C_5, o C_6 por O, S, o NH se contemplan específicamente. En algunas realizaciones, L es alquileno C_{1-2}, O, S o NH. En algunas realizaciones, L es un enlace.

El anillo A es un anillo de 4-7 miembros monocíclico o un anillo de 6-11 miembros bicíclico, con puentes, fusionado o espiro. Algunos anillos específicamente contemplados incluyen ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, azetidinilo, espiroheptilo, espirooctilo, espirononilo, espirodecilo, diazabiciclodecilo, diazabiciclononilo, diazabiciclooctilo, diazabicicloheptilo, hexahidropirrolopiridilo, octahidropirrolopiridilo y octahidropirrolopirimidinilo. En varias realizaciones, el anillo A puede comprender piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo. En algunas realizaciones, el anillo A comprende piperidinilo. El anillo A también se puede sustituir con uno a tres sustituyentes. Algunos ejemplos no limitativos de sustituciones en el anillo A incluyen de uno a tres sustituyentes seleccionados entre alquilo alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, ácido o éster carboxílico, haloalquilo, alquilamina, $C(O)NH_2$, oxo, halo, ciano e isociano.

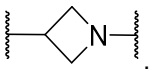
Cuando R^4 es



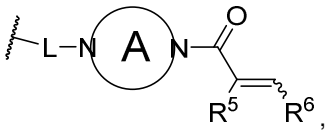
el anillo A puede ser, por ejemplo,



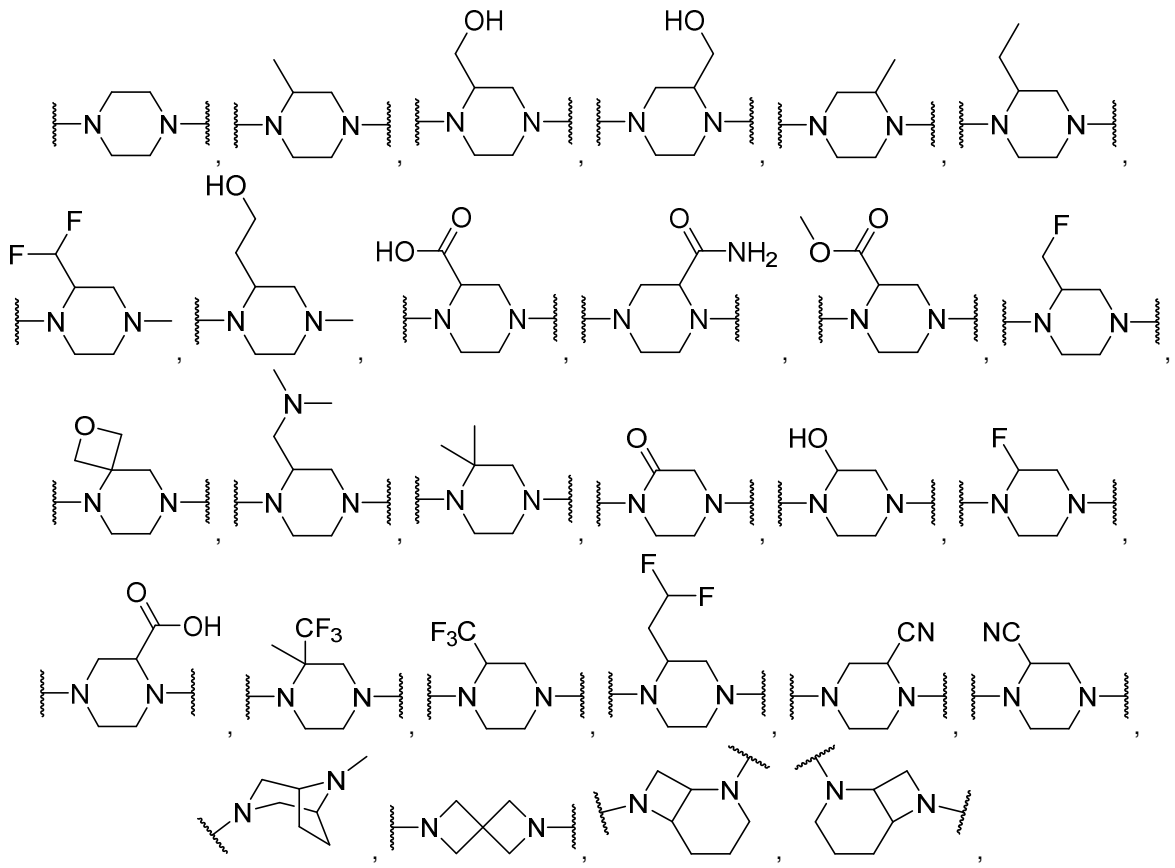
o



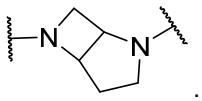
De forma más específica, cuando R^4 es



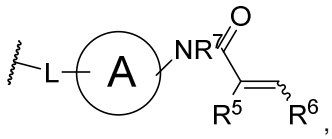
el anillo A puede ser, por ejemplo,



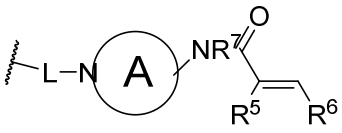
o



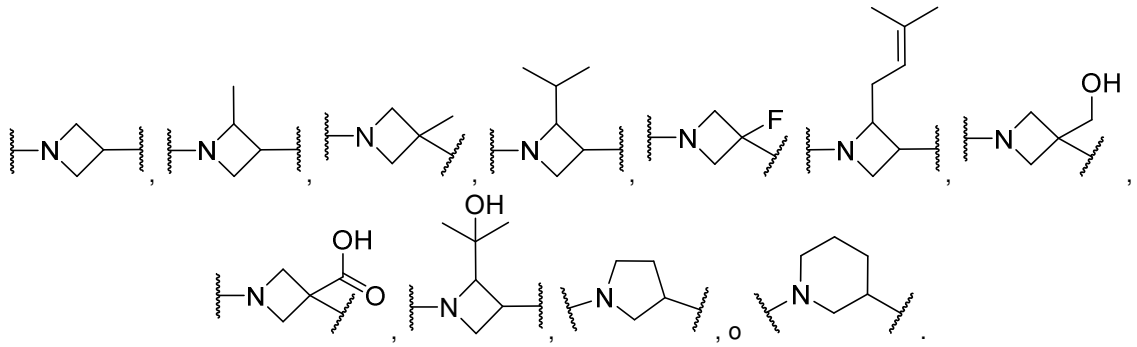
Cuando R^4 es



más específicamente puede ser

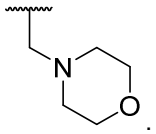


En dichas realizaciones, el anillo A puede ser, por ejemplo,

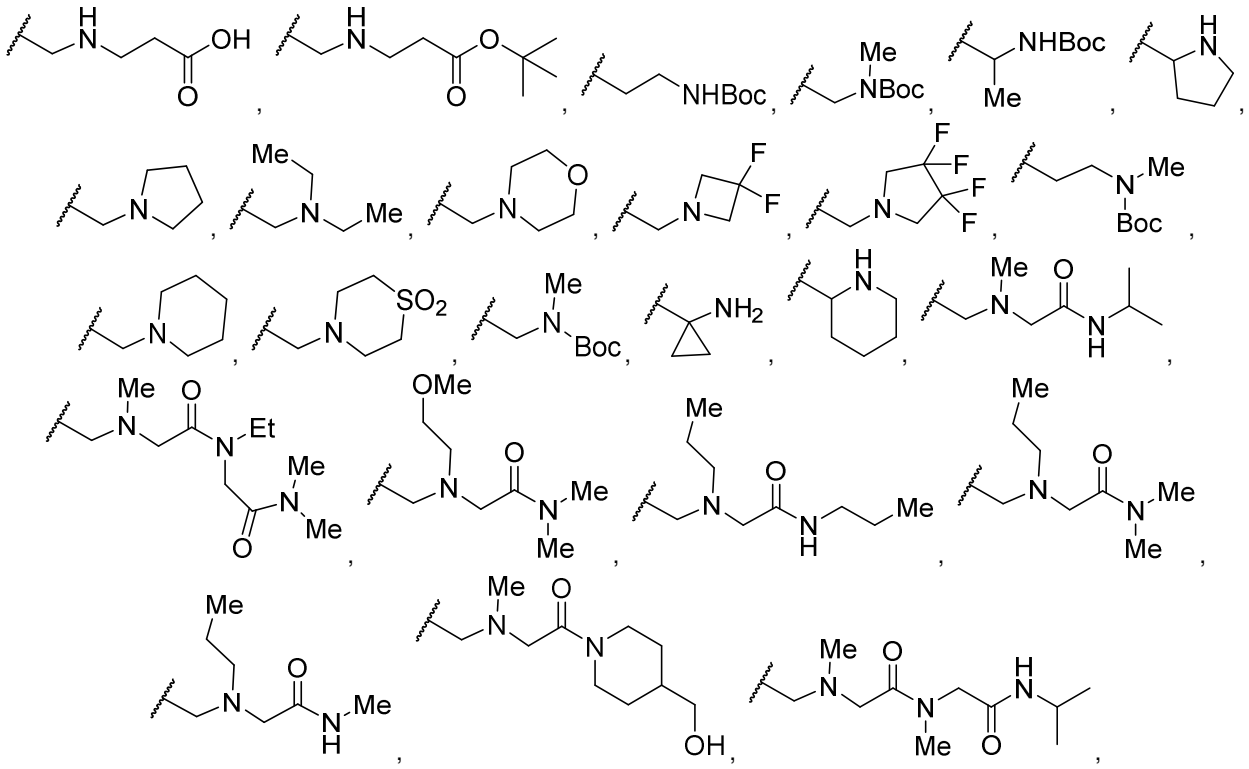


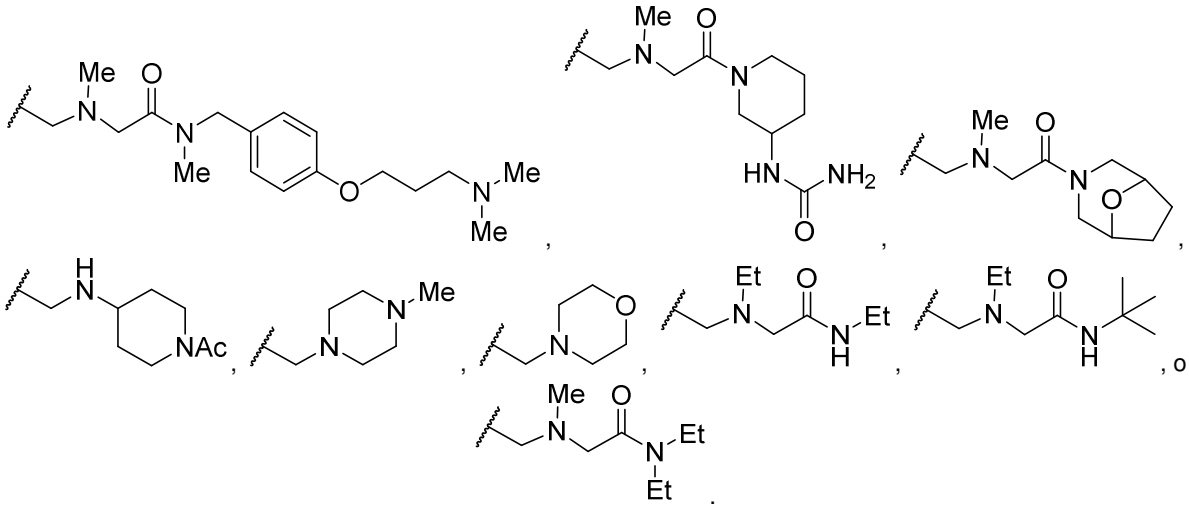
R^5 y R^6 son sustituyentes del resto acrilamida de los inhibidores de KRAS divulgados en la presente memoria. En algunas realizaciones, cada uno de R^5 y R^6 es H. Algunas contemplan específicamente que los sustituyentes R^5 incluyen H, Br, Cl, F, CN, CH_3, CF_3, CH_2Br, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2OCH_2fenilo, ciclopropilo, fenilo, CH_2fenilo, CH_2OCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2C(O)NHCH_3$, $CH_2OC(O)CH_3$,

o

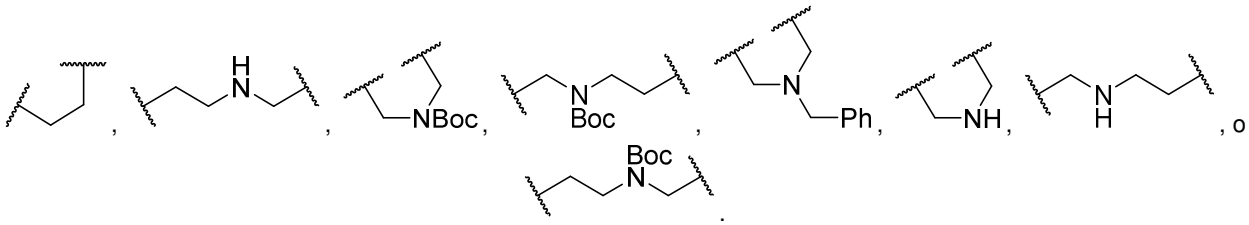


Algunas contemplan específicamente que los sustituyentes R^6 incluyen fenilo, ciclopropilo, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl, CH_2A, CH_2OCH_3, CH_2Ofenilo, CH_2OH, CO_2H, $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$fenilo, CH_2CHF_2, CH_2F, CHF_2, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$,$CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,



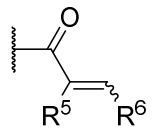


R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 4-6 miembros, por ejemplo, un anillo de 5 o 6 miembros. Dichos anillos incluyen R^5 y R^6 que son conjuntamente

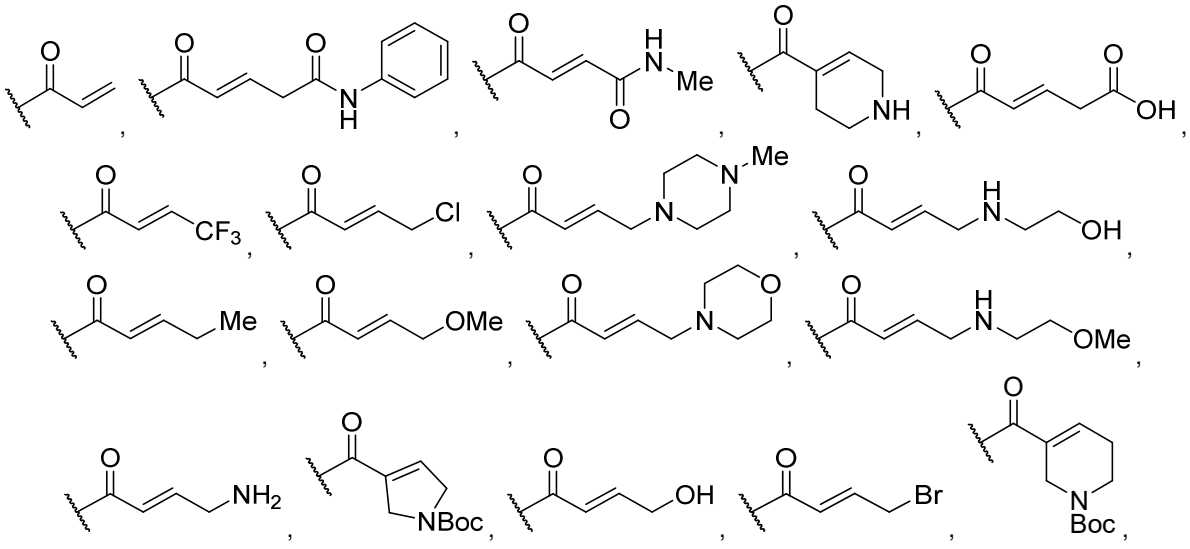


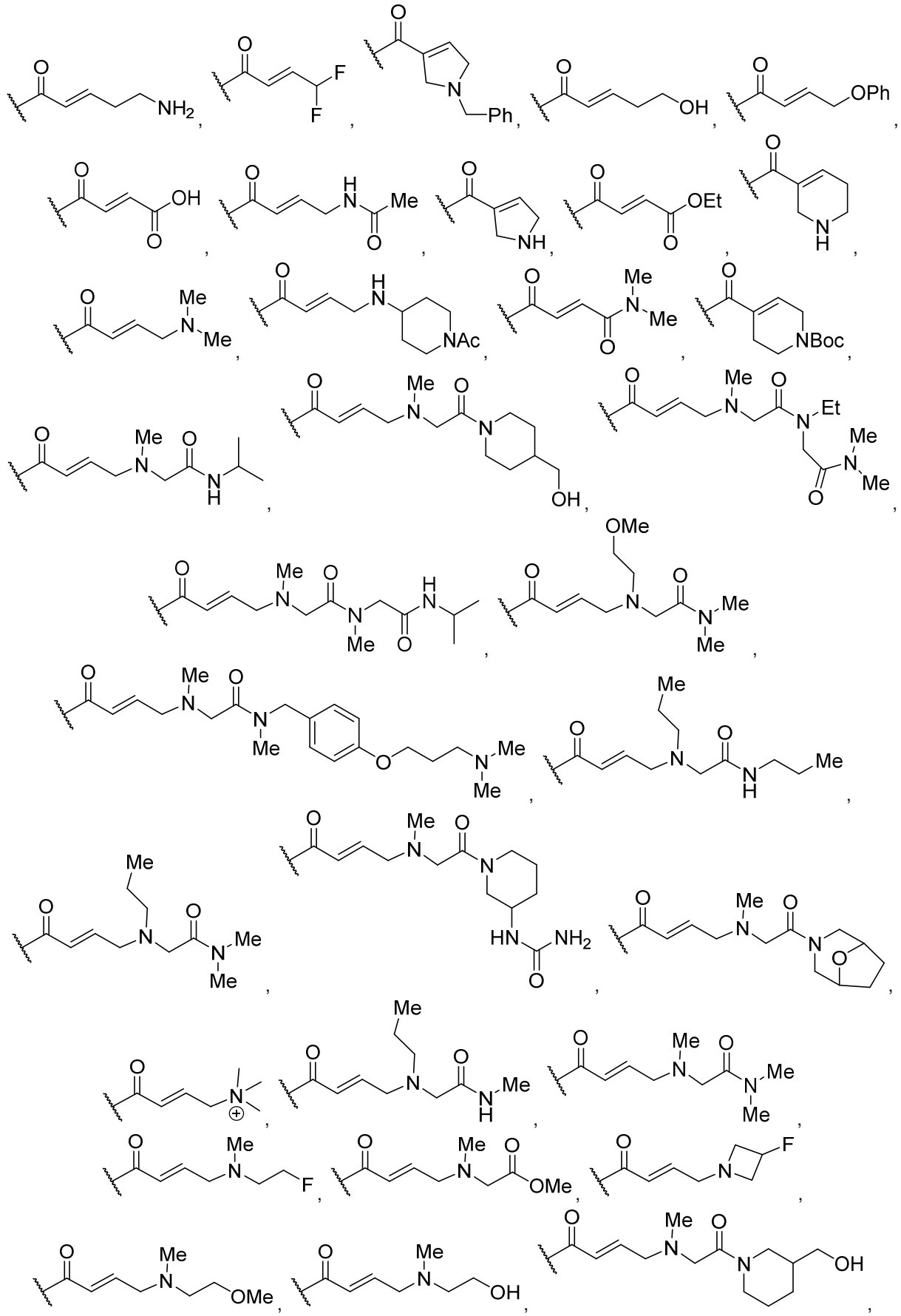
En la mayoría de las realizaciones, R^7 es H. Sin embargo, en algunas realizaciones, R^7 es metilo. En otras realizaciones, R^7 y R^5 son conjuntamente $-CH_2-$ o $-C(O)CH_2-$.

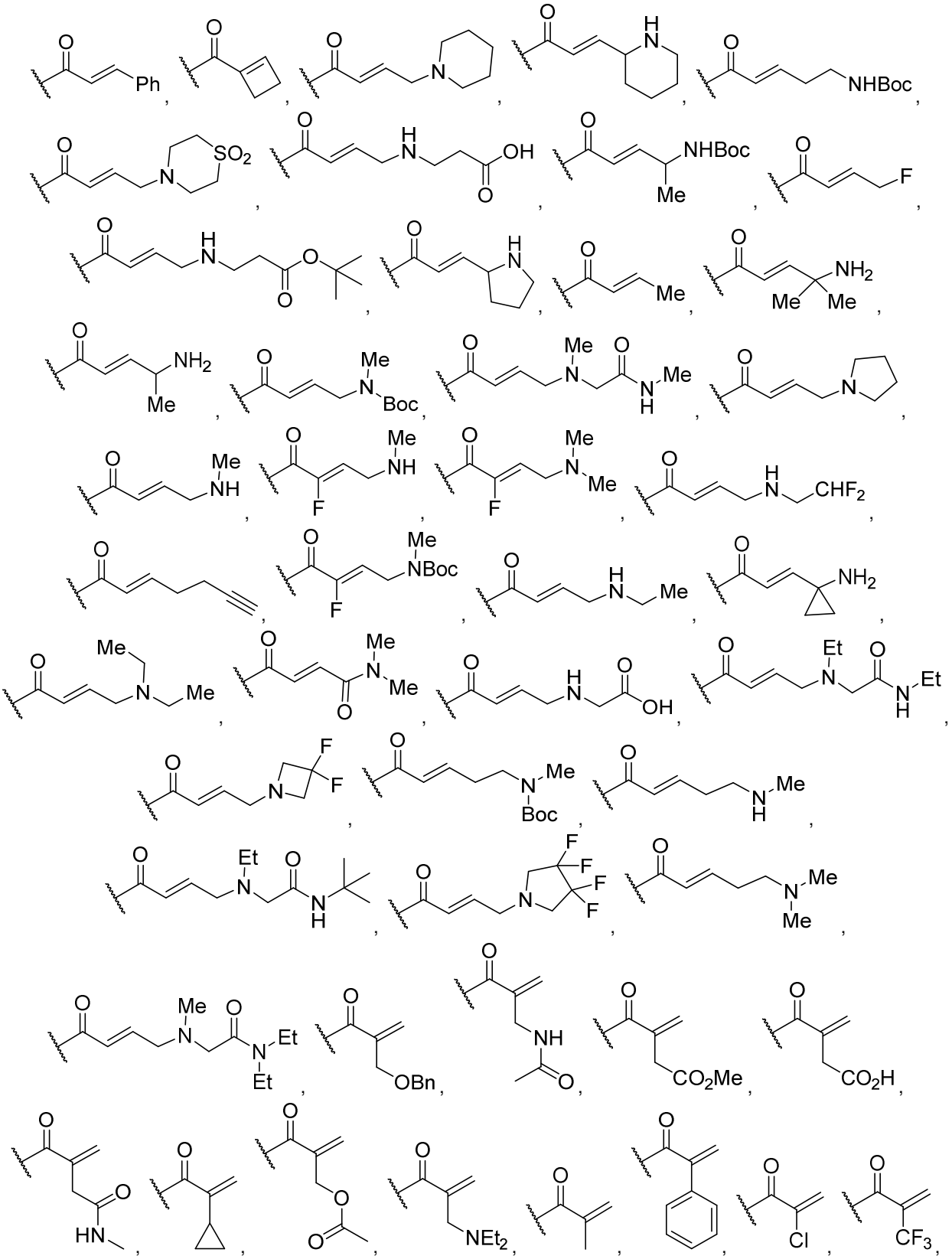
Algunas opciones específicamente contempladas para el resto

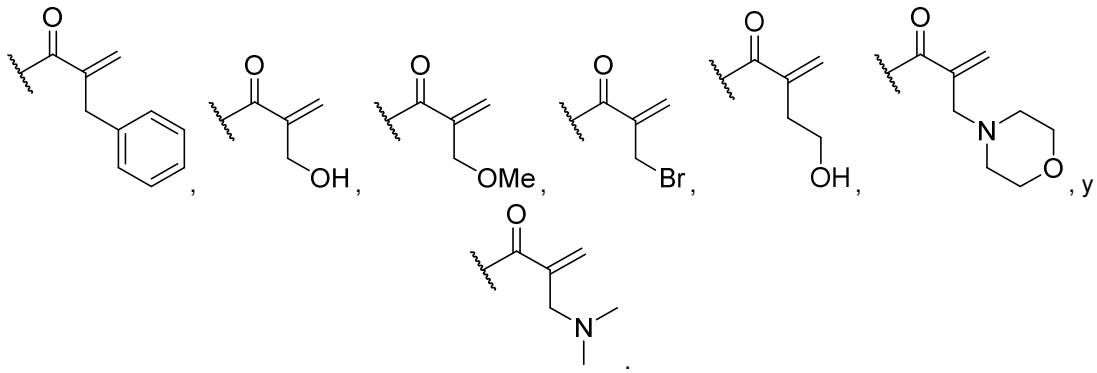


incluyen

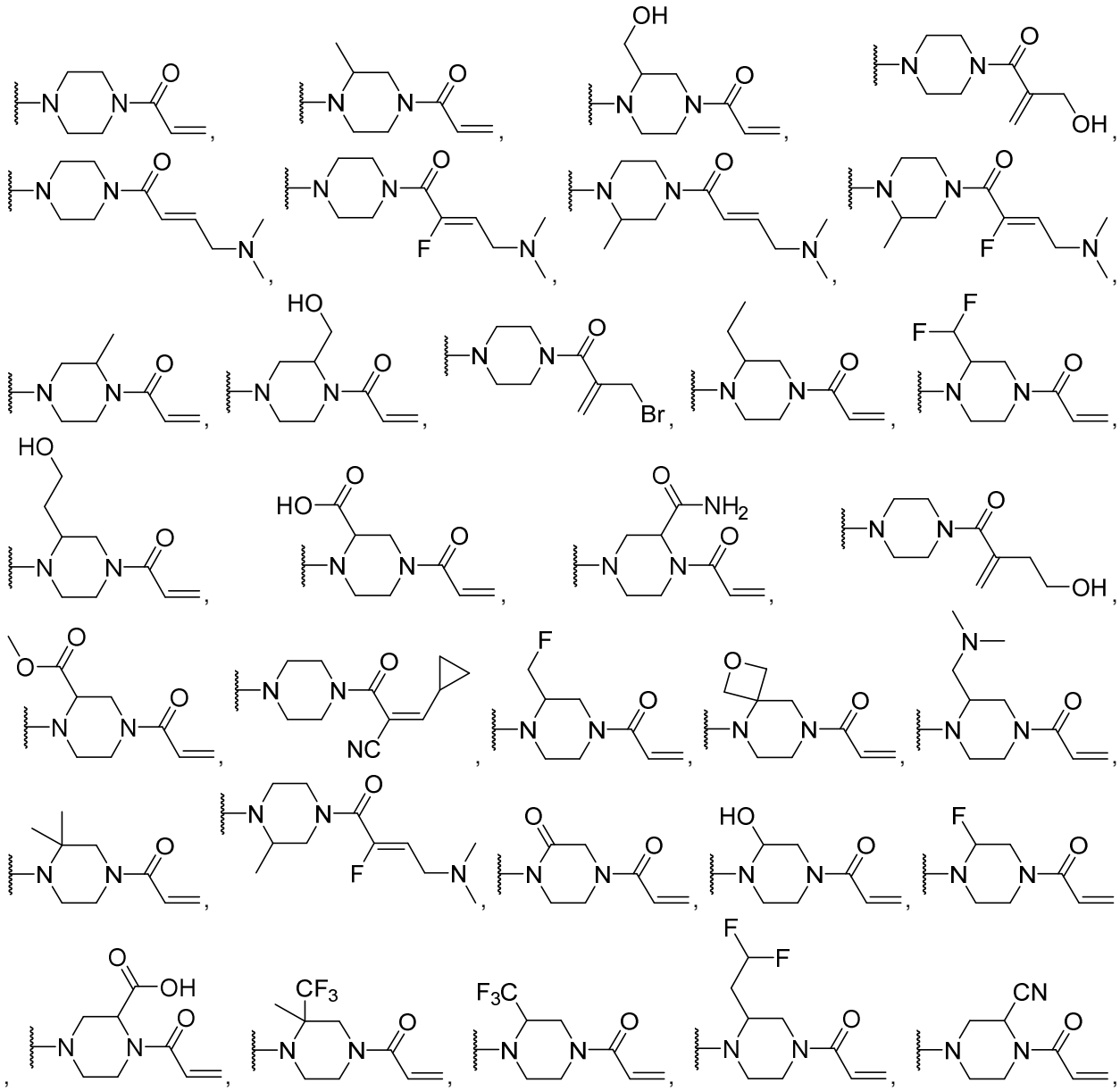


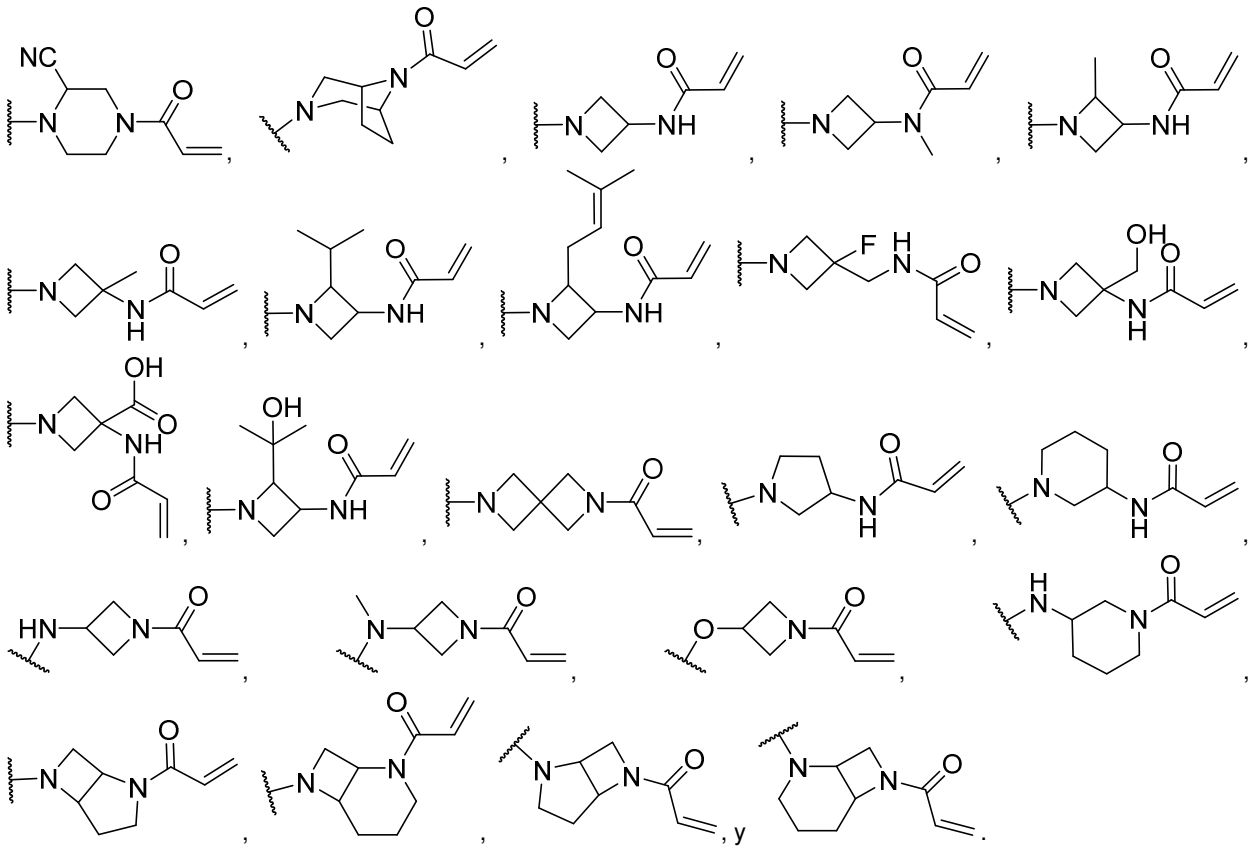




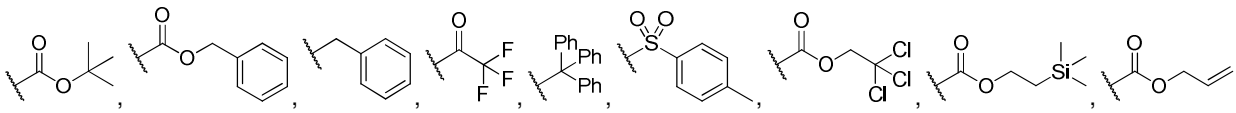


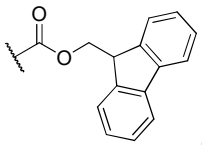
Algunos sustituyentes R^4 específicamente contemplados incluyen



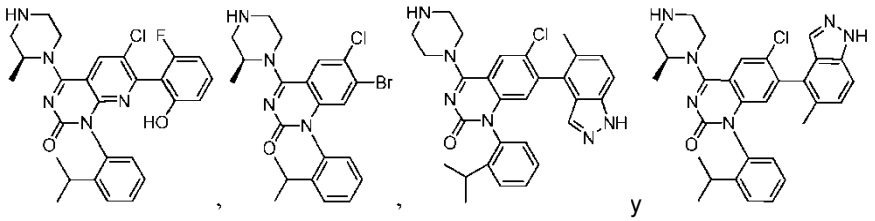


Algunos sustituyentes R4' específicamente contemplados pueden incluir





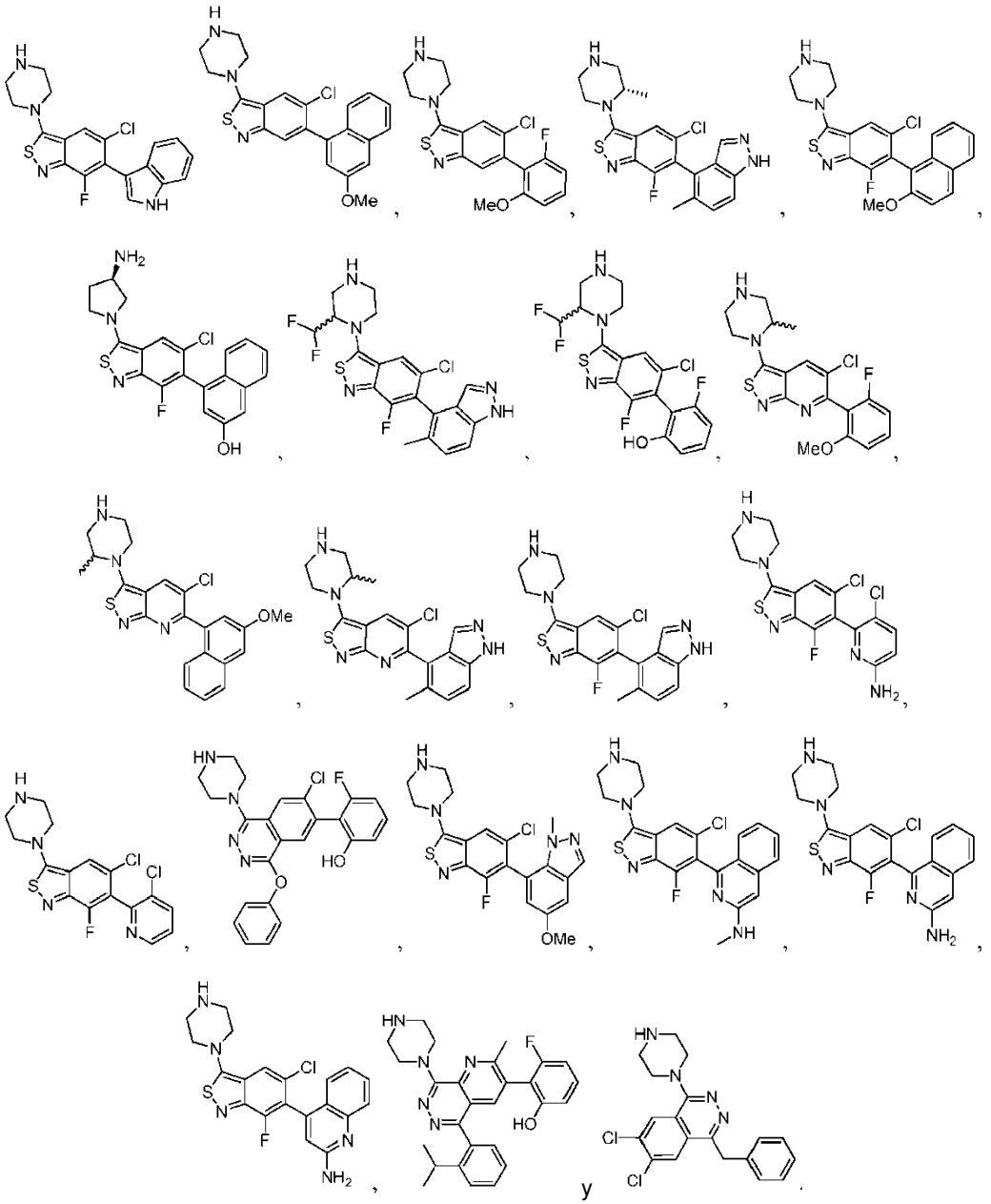
En otra realización, la presente invención describe compuestos con una estructura seleccionada de:



Estos compuestos se pueden usar como intermedios en el proceso de fabricar los compuestos de la presente solicitud.

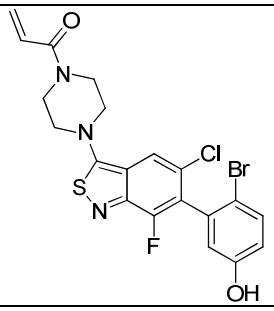
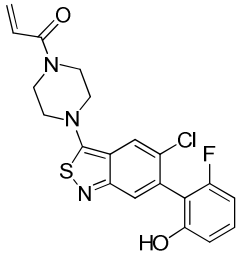
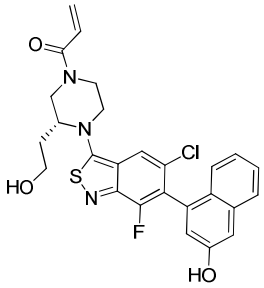
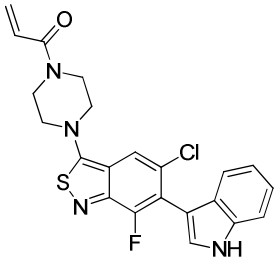
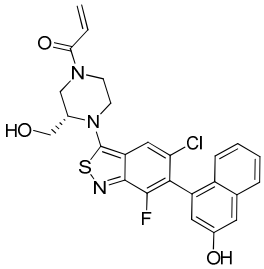
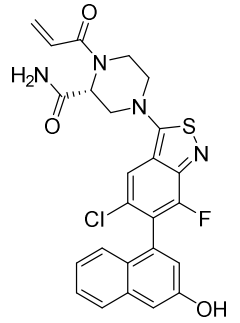
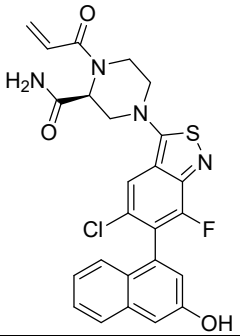
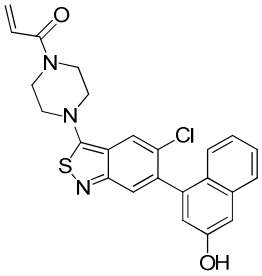
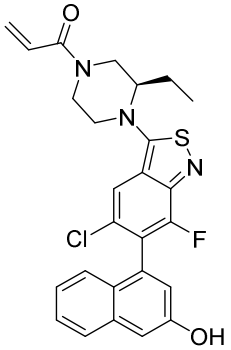
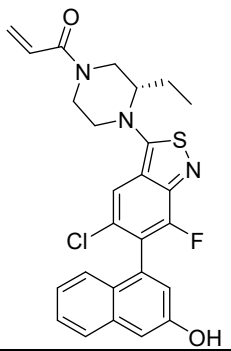
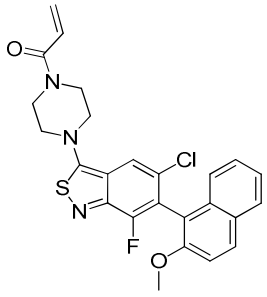
Estos compuestos pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y en una formulación farmacéutica con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

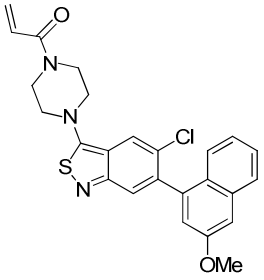
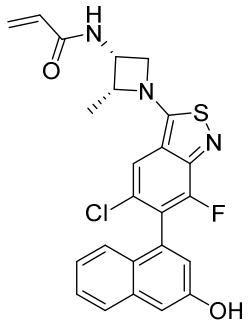
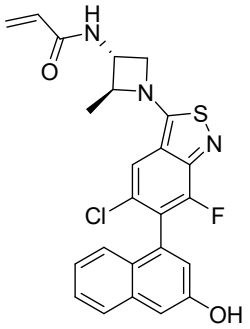
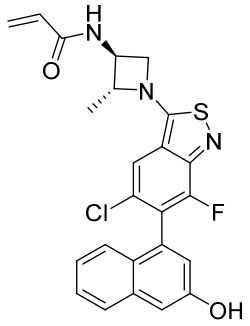
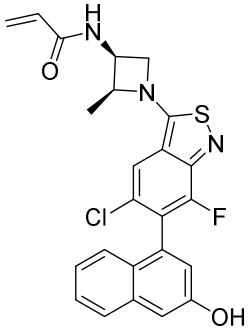
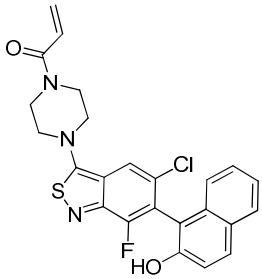
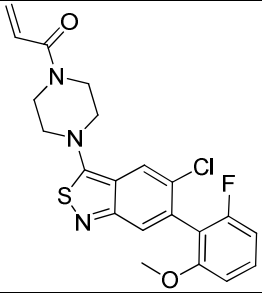
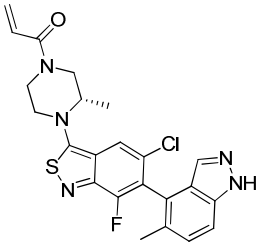
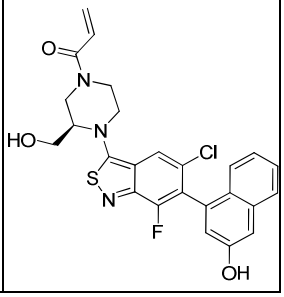
También se divulgan compuestos que tienen una estructura seleccionada de:

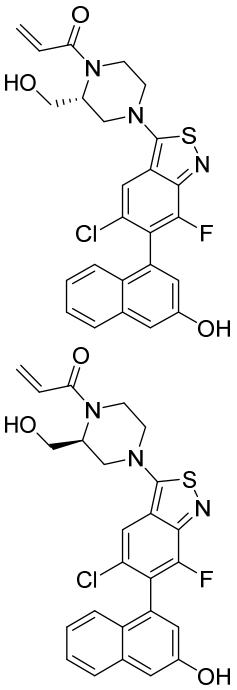
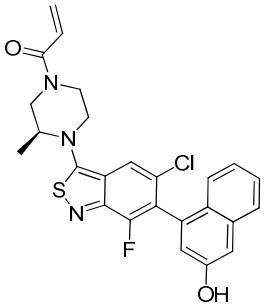
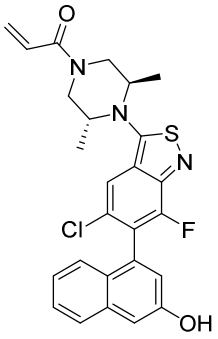
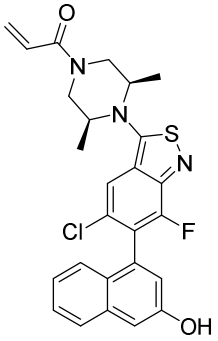
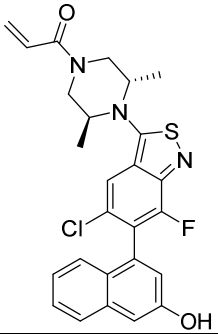
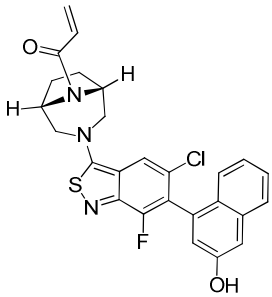
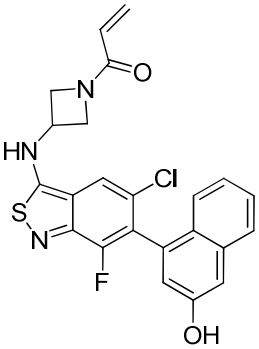
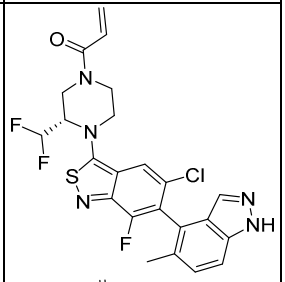
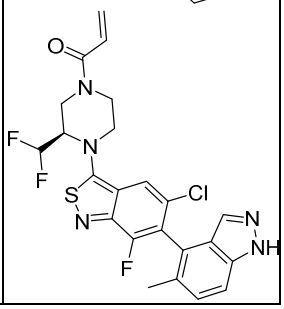


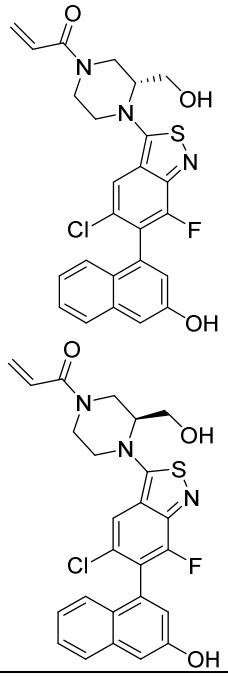
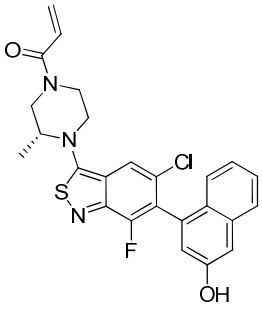
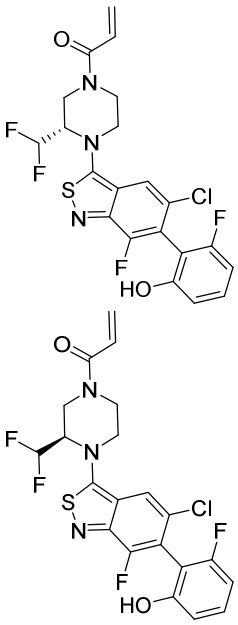
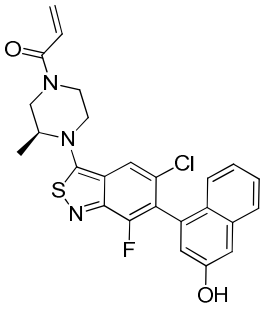
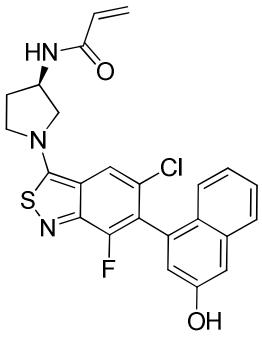
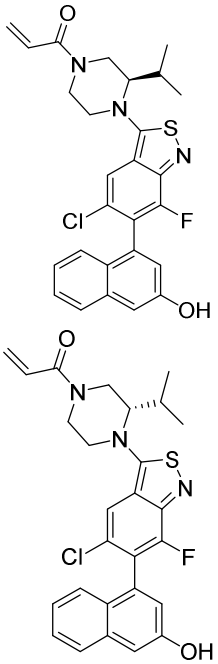
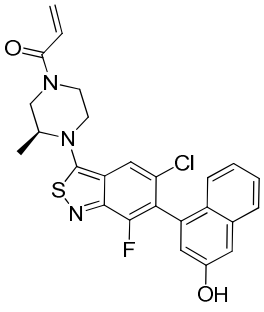
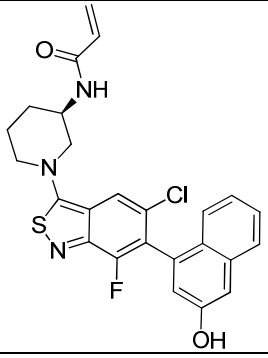
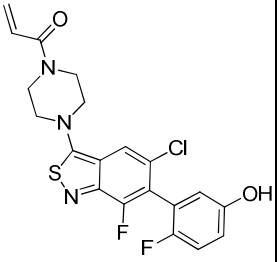
Los siguientes ejemplos se han etiquetado usando un sistema de clasificación en el que el primer número se refiere al método utilizado para sintetizar el compuesto, el segundo número es un número de identificación, y el tercer número, si se encuentra presente, se refiere al orden de elución del compuesto en un proceso de separación cromatográfica. Si no hubiera tercer número, el compuesto es un único compuesto o una mezcla de isómeros. La numeración secuencial de los Ejemplos e interrumpe y algunos ejemplos se han omitidos expresamente debido a consideraciones de formato. El "-" denota que no se han realizado cambios, o no hay entradas en el recuadro pertinente. Los compuestos específicamente considerados incluyen aquellos compuestos relacionados en la Tabla 1. Los compuestos marcados con un asterisco se proporcionan para referencia.

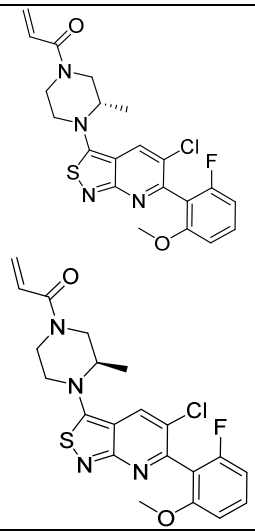
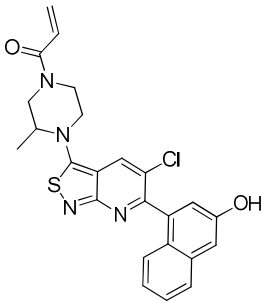
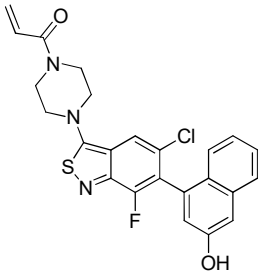
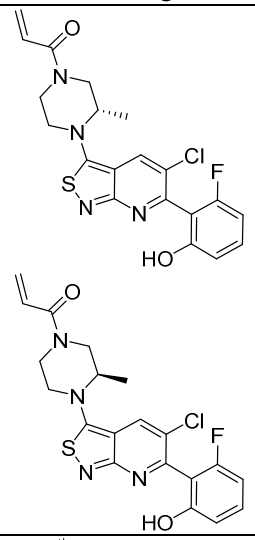
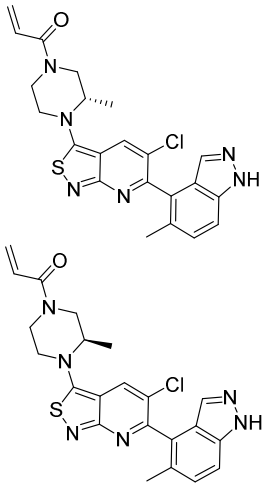
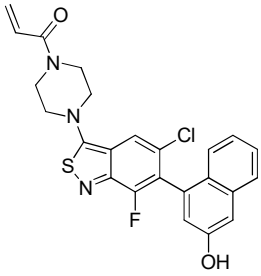
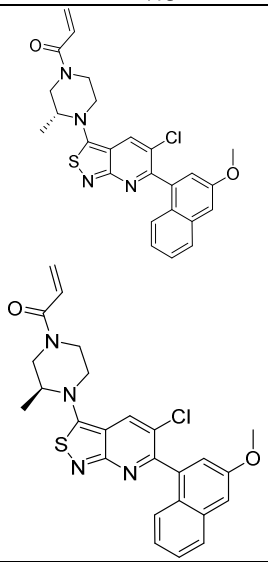
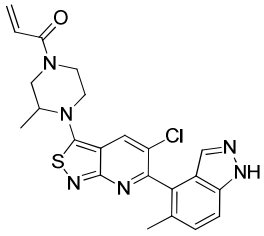
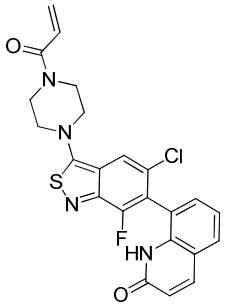
Tabla 1

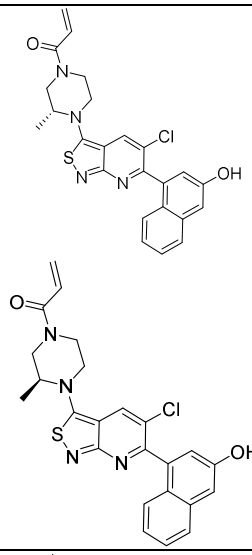
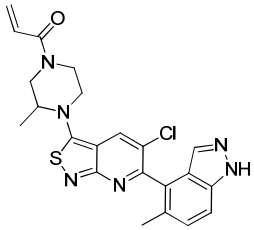
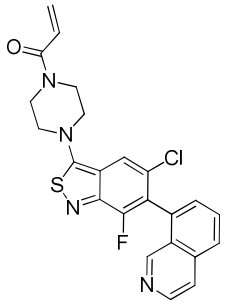
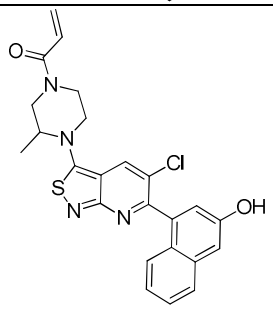
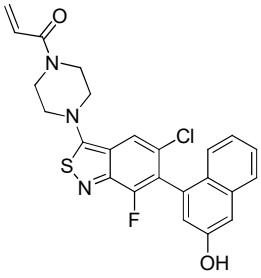
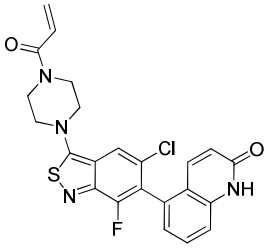
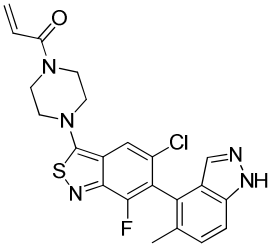
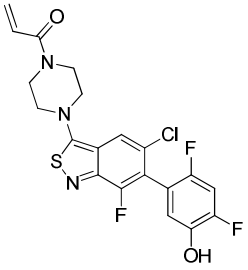
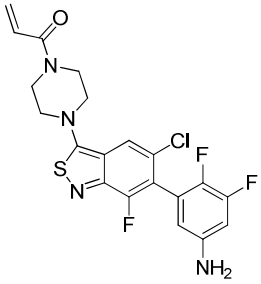
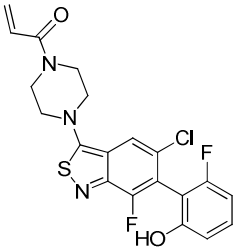
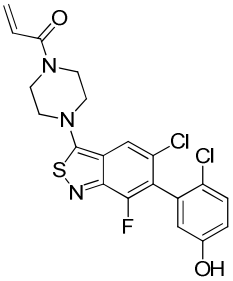
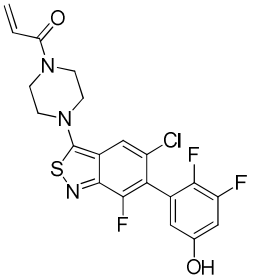
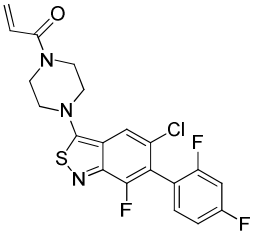
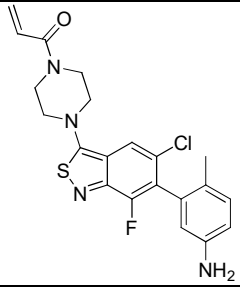
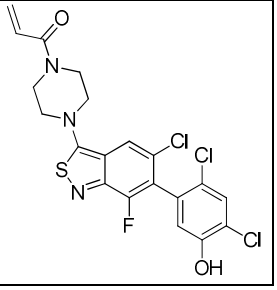
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
1-1*		1-6*		1-11*	
1-2*		1-7*		1-12*	 
1-3*		1-8*	 	1-13*	

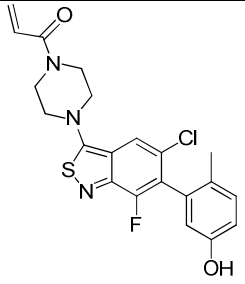
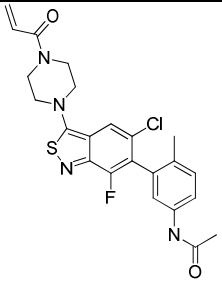
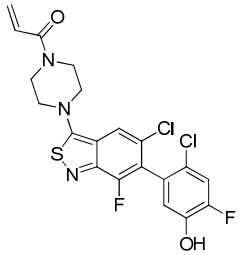
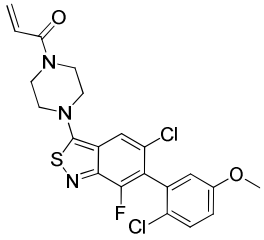
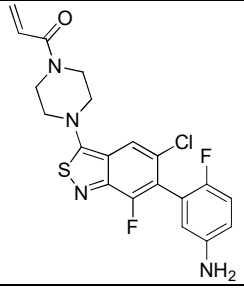
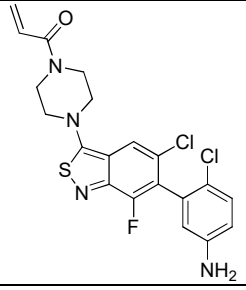
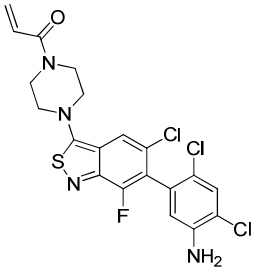
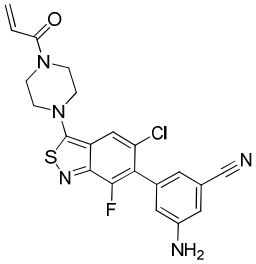
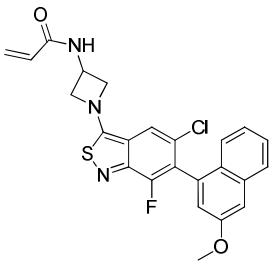
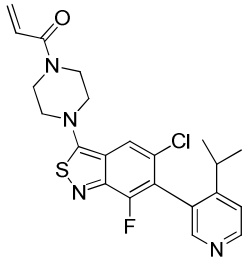
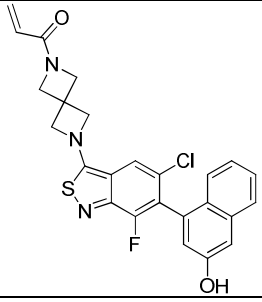
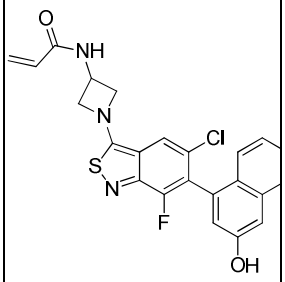
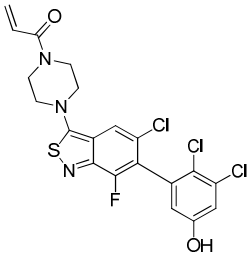
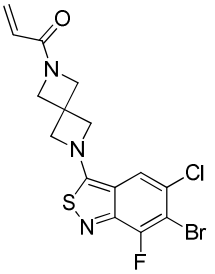
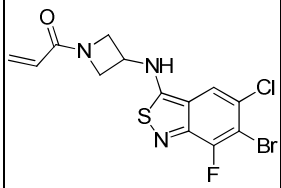
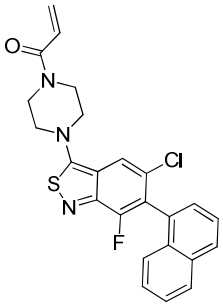
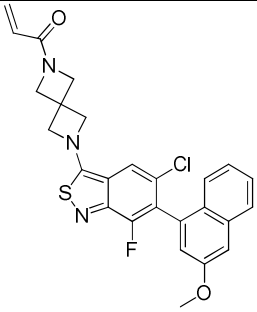
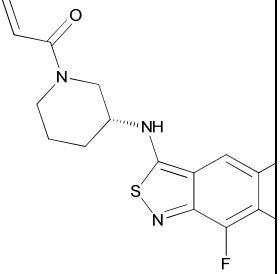
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
1-4*		1-9*	   	1-14*	
1-5*		1-10*		1-15*	

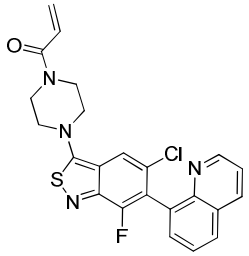
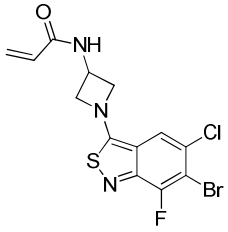
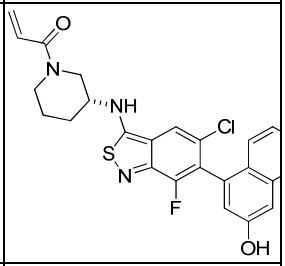
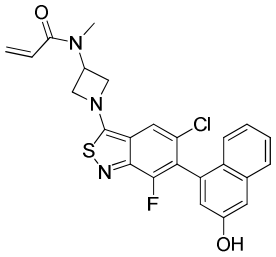
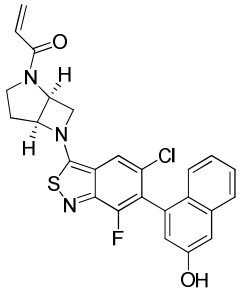
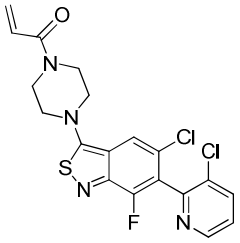
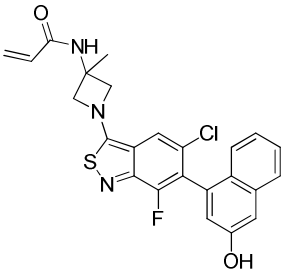
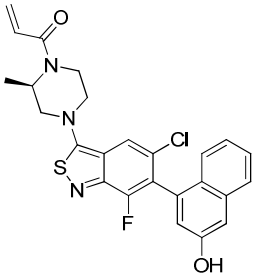
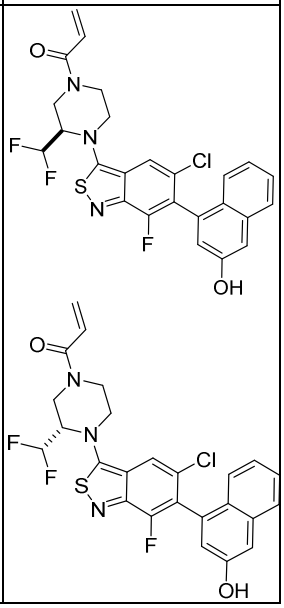
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
1-16*		1-19-2*		2-7*	  
1-17*		1-20*		2-8*	 

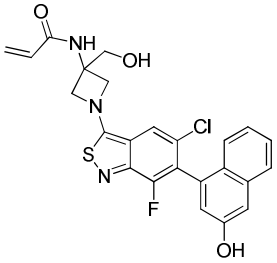
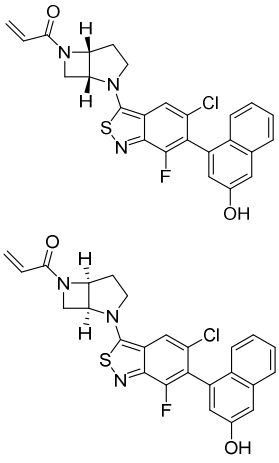
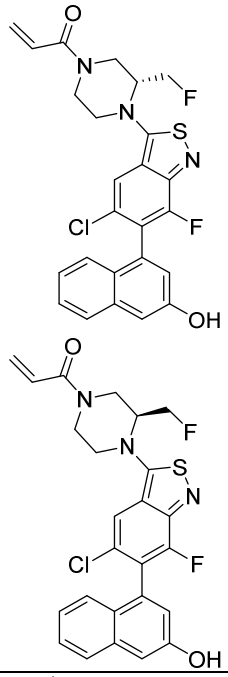
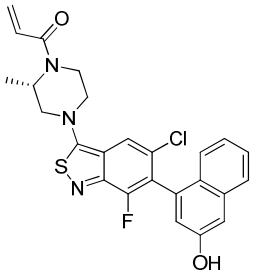
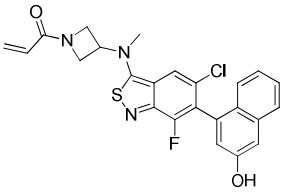
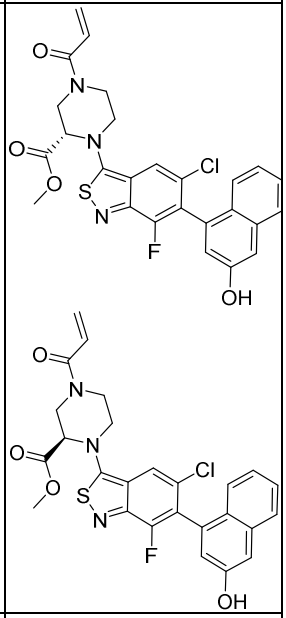
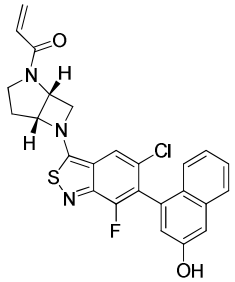
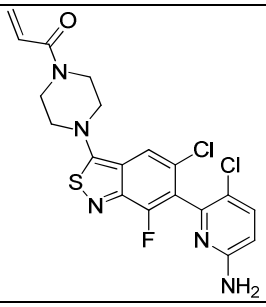
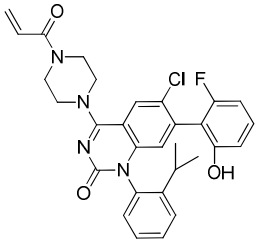
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
1-18*		1-21*		2-9*	
1-19*		1-22*		2-10*	
1-19-1*		1-23*		1-28*	

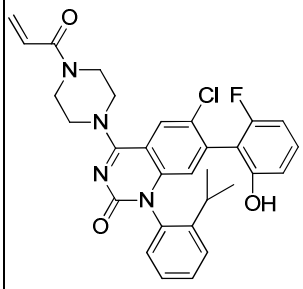
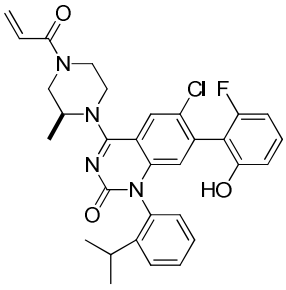
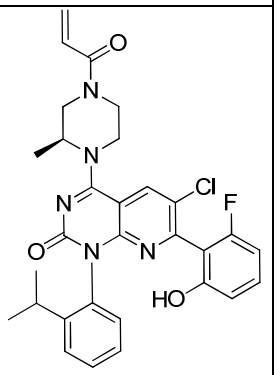
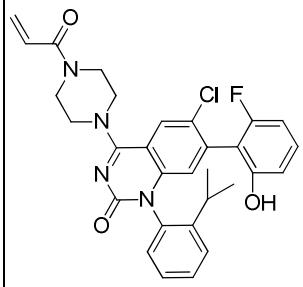
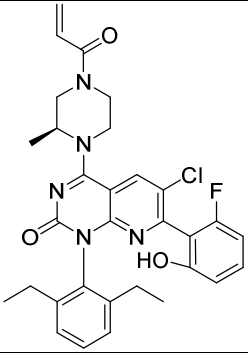
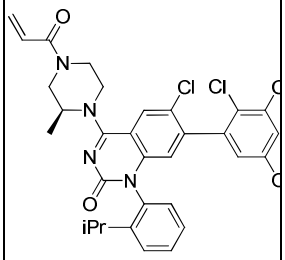
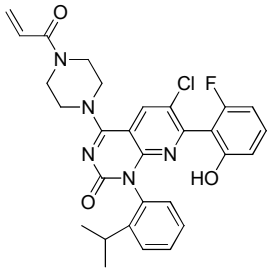
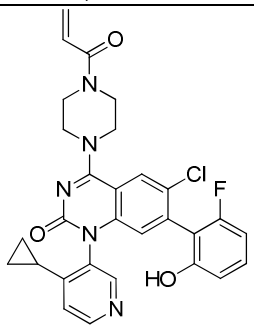
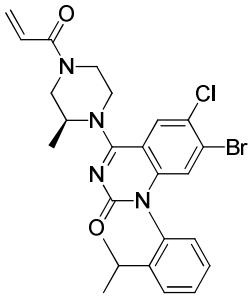
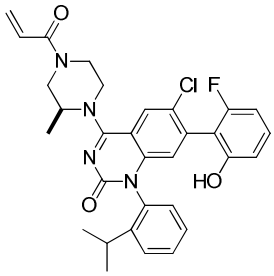
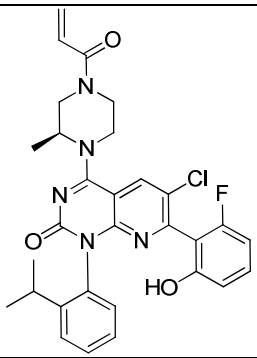
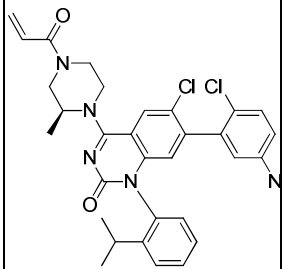
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
2-2*		2-5-2*		3-1-1*	
2-3*		2-6*		3-1-2	
2-4*		2-6-1*		3-2	

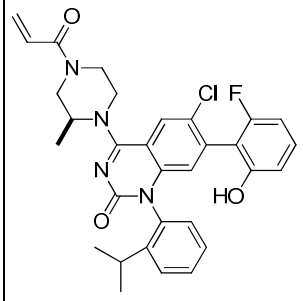
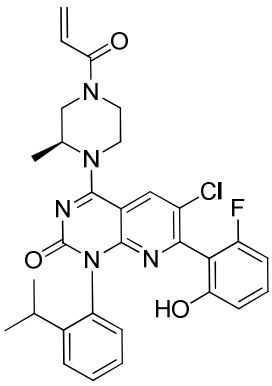
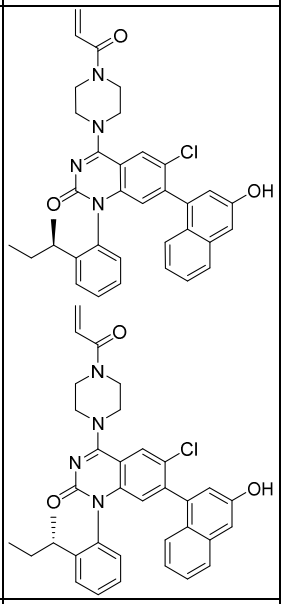
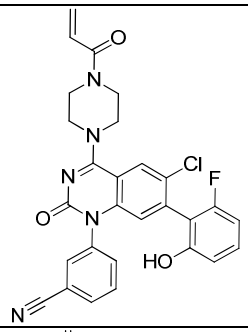
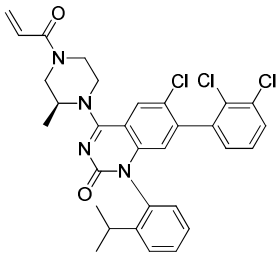
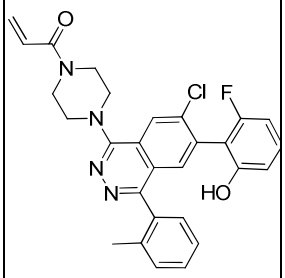
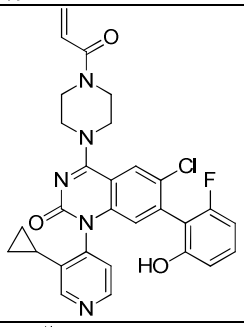
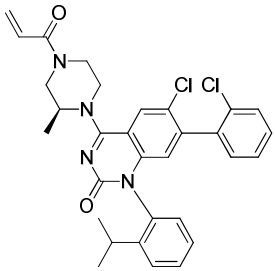
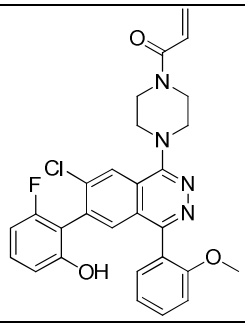
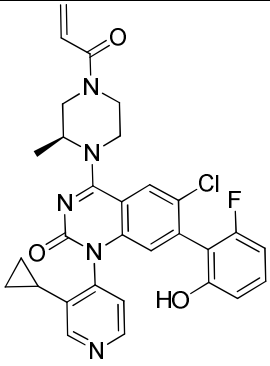
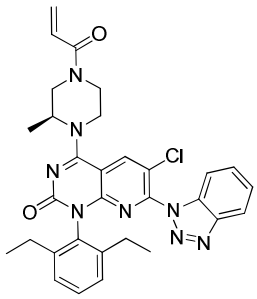
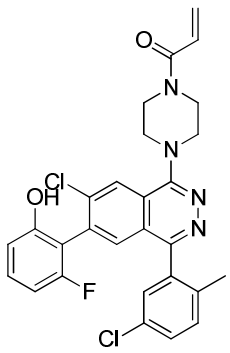
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
2-5*		2-6-2*		3-3*	
2-5-1*		3-1*		3-4*	
3-5*		3-10*		3-15*	
3-6*		3-11*		3-16*	
3-7*		3-12*		3-17*	

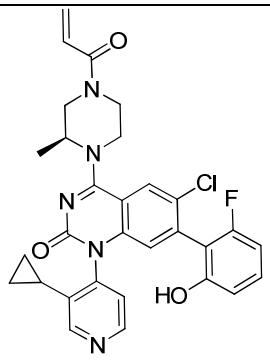
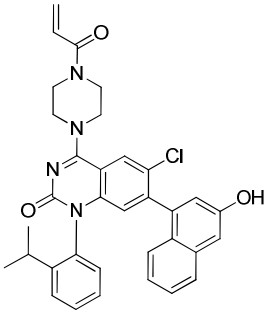
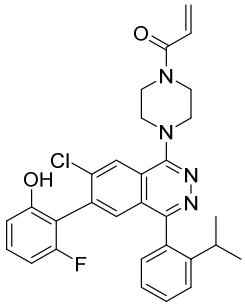
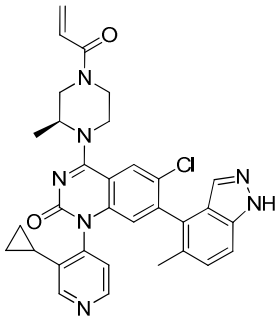
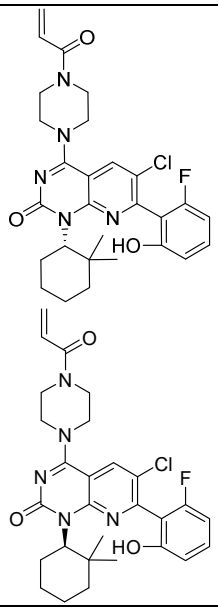
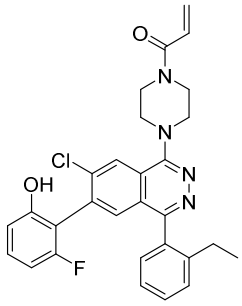
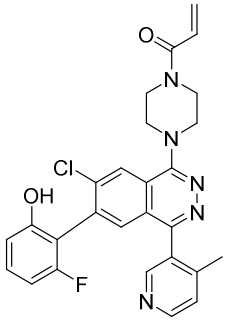
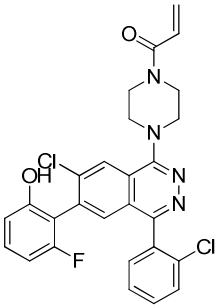
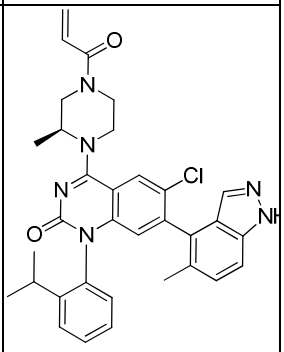
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
3-8*		3-13*		3-18*	
3-9*		3-14*		3-19*	
3-20*		3-25*		4-5*	
3-21*		4-1*		4-6*	
3-22*		4-2*		4-7*	
3-23*		4-3*		4-8*	

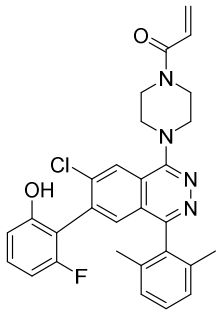
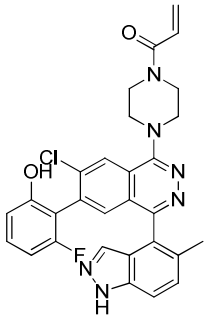
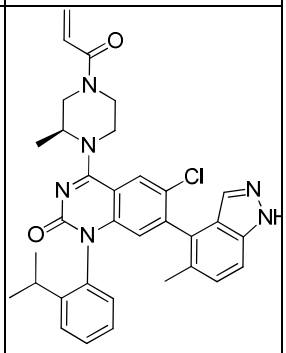
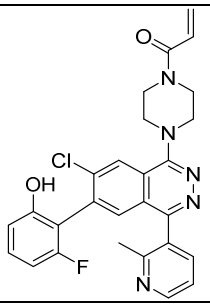
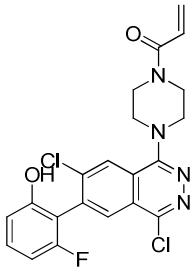
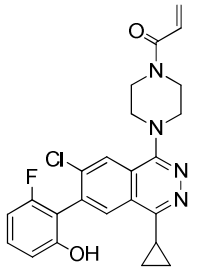
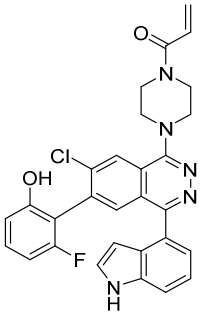
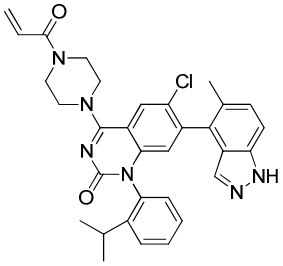
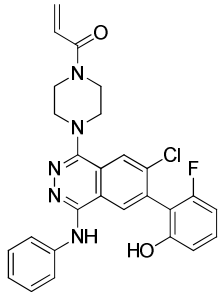
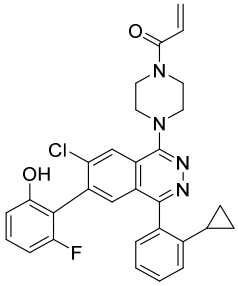
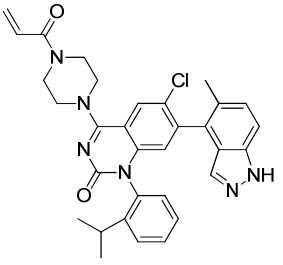
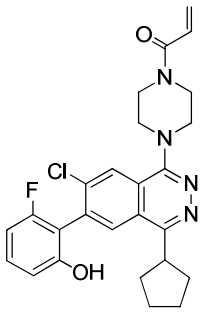
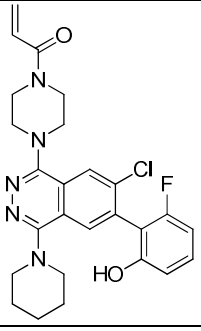
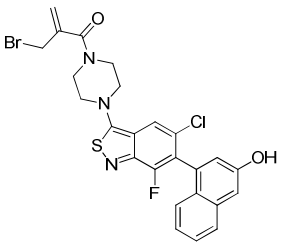
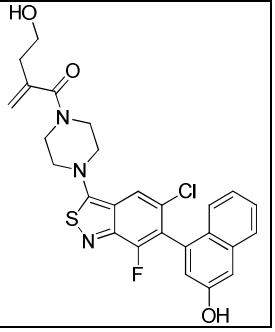
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
3-24*		4-4*		4-9*	
5-1*		5-6*		6-2*	
5-2*		5-7*		7-1*	

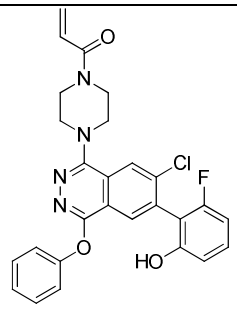
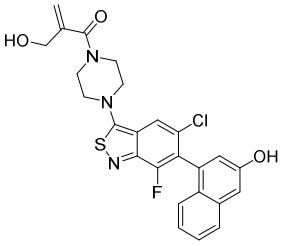
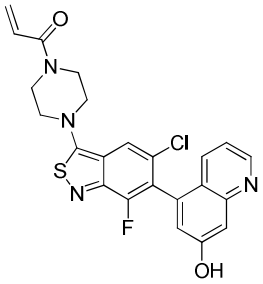
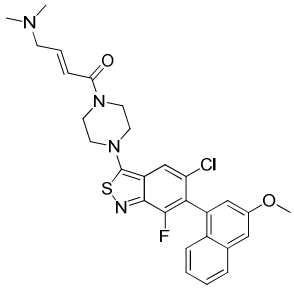
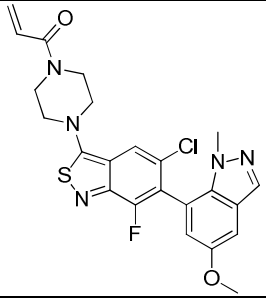
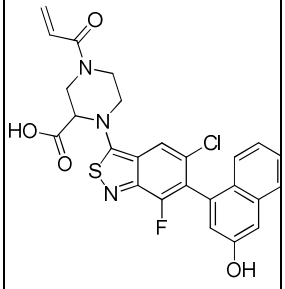
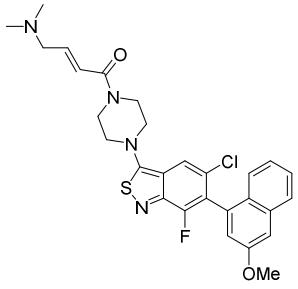
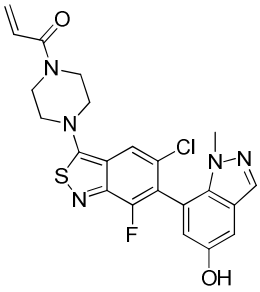
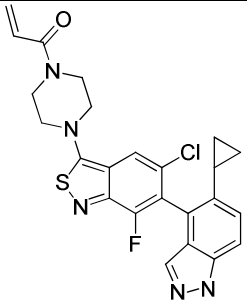
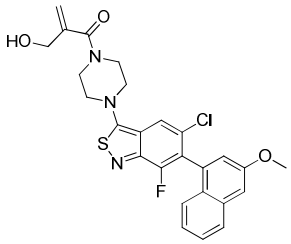
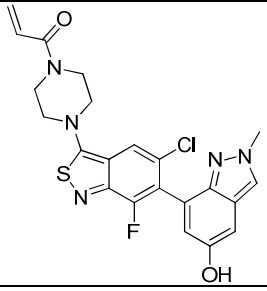
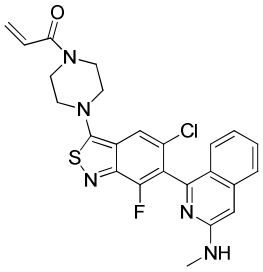
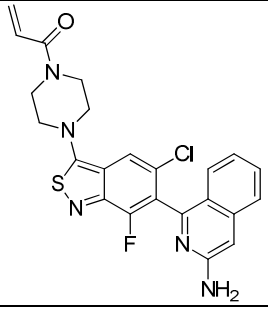
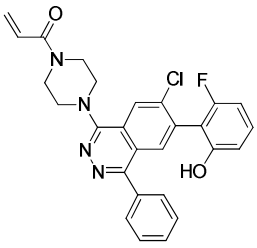
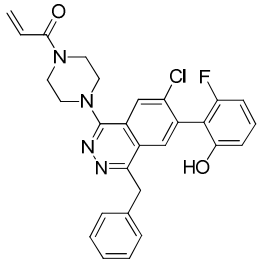
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
5-3*		5-8*		7-2*	
5-4*		5-9*		7-3*	
5-5*		6-1*		8-1	

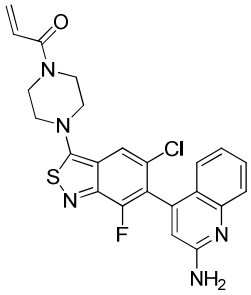
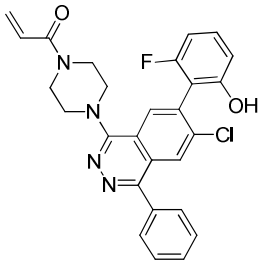
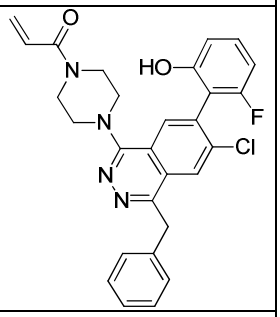
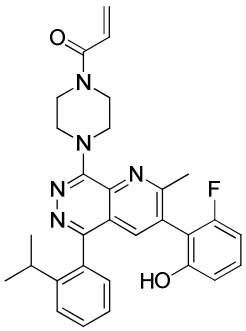
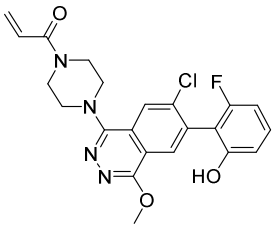
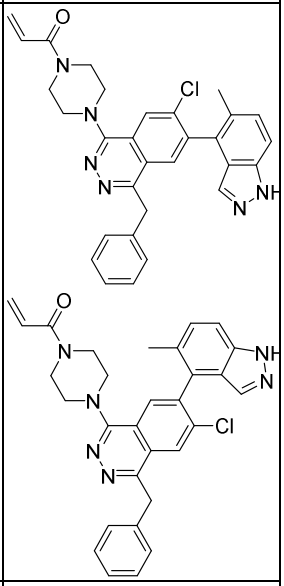
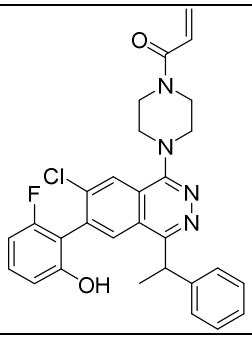
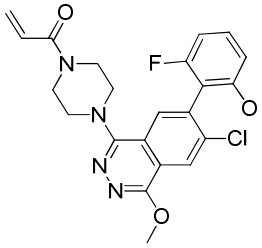
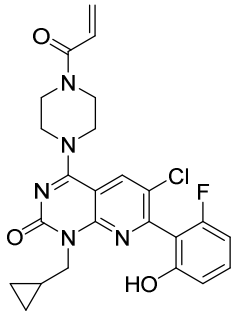
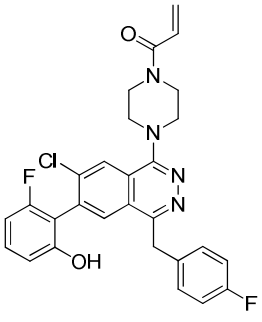
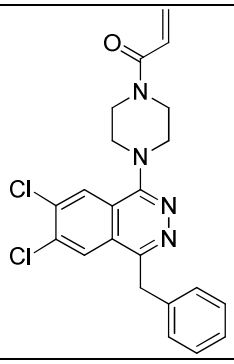
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
8-1-1	 1.er isómero que eluye	8-3-2	 2.º isómero que eluye	8-6-2	 2.º isómero que eluye
8-1-2	 2.º isómero que eluye	8-4		9-1	
8-2		8-5		9-2	
8-3		8-6		9-3	

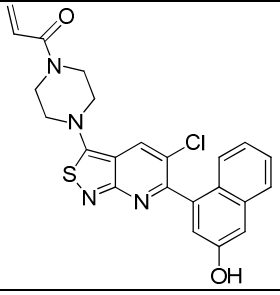
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
8-3-1	 1.er isómero que eluye	8-6-1	 1.er isómero que eluye	9-4	
9-5		9-10		10-1*	
9-6		9-11		10-2*	
9-7-2	 2.º isómero que eluye	9-12		10-3*	

N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
9-7-1	 1.er isómero que eluye	9-13		10-4*	
9-9		9-14		10-5*	
10-6*		10-11*		11-2-1	 1.ª mezcla isomérica que eluye

N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
10-7*		10-12*		11-2-2	 2.ª mezcla isomérica que eluye
10-8*		10-13*		12*	
10-9*		11-1-1	 1.ª mezcla isomérica que eluye	13*	
10-10*		11-1-2	 2.ª mezcla isomérica que eluye	14*	
15*		18-2*		20*	

N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
16*		18-3*		21*	
17-1*		19-1*		22*	
17-2*		19-2*		23*	
18-1*		19-3*		24*	
25*		30*		35*	

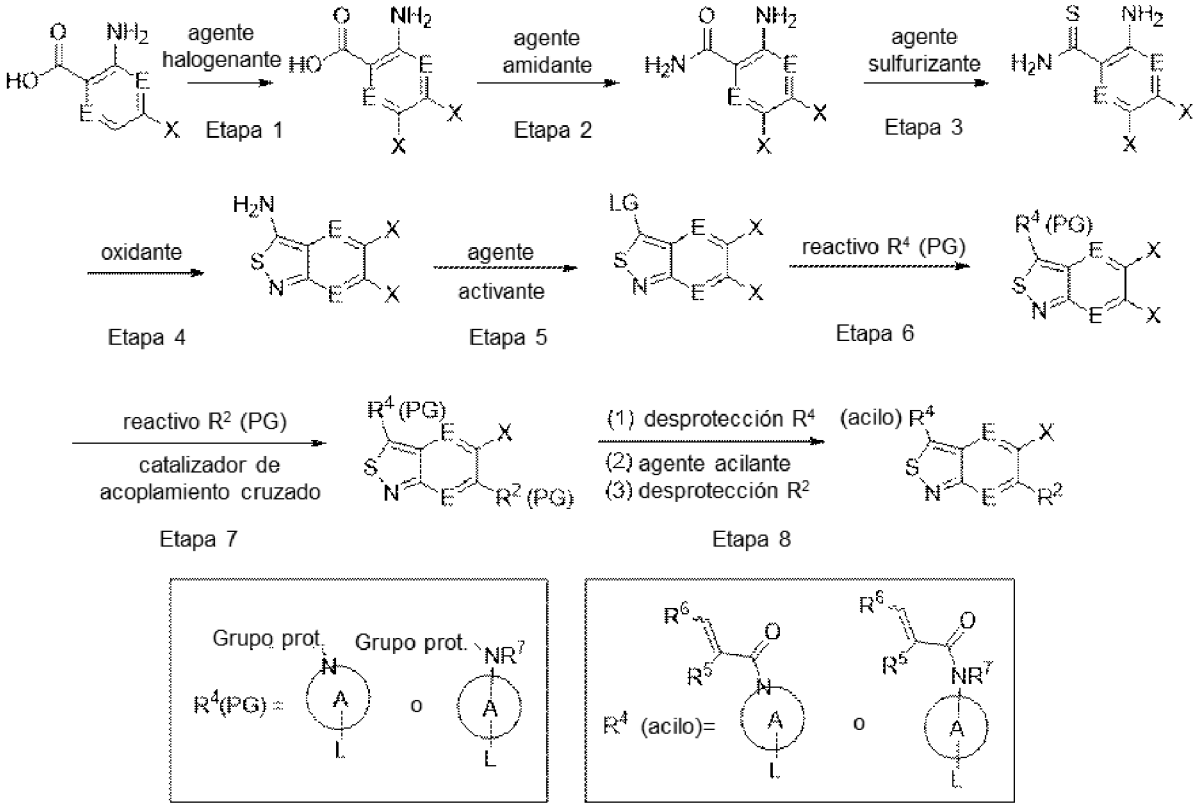
N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
26*		31*		36*	
27*		32*		37*	
28*		33*		38	
29*		34*		NA	NA

N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química	N.º de ej.	Estructura química
2-1*					

Síntesis de compuestos descritos

Los compuestos tal como se describen en la presente se pueden sintetizar mediante una variedad de métodos específicos. Se pretende que los ejemplos que bosquejan vías de síntesis específicas y los esquemas genéricos que se encuentran más adelante sirvan como guía para los químicos con experiencia, quienes observarán fácilmente que es posible modificar el solvente, la concentración, el reactivo, el grupo de protección, el orden de las etapas de síntesis, el tiempo, la temperatura y similares según sea necesario conforme al juicio del profesional experto en la técnica.

Método de referencia 1



Síntesis de método 1: Es posible sintetizar un compuesto de Fórmula (I), tal como se describió en la presente, conforme a lo indicado en el Método 1. Se hace reaccionar un ácido heteroaromático o aromático adecuado con un agente de halogenación en la etapa 1 para formar un ácido heteroaromático o aromático halogenado. Entonces, se hace reaccionar el ácido con un agente de amidación en la etapa 2 para formar un intermedio amida. Luego, se hace reaccionar el intermedio amida con un agente de sulfuración en la etapa 3 para formar un intermedio tioamida. A continuación, se hace reaccionar el intermedio tioamida con un oxidante en la etapa 4 para formar el anillo tiazol tal como se ilustra. La amina del tiazol se convierte en un grupo saliente en la etapa 5 con un agente de activación. El grupo saliente se sustituye a continuación por un grupo R^4 protegido, como se muestra en la Etapa 6. A continuación, el resto R^2 se introduce en la Etapa 7 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^2 adecuado (protegido) con el haluro X sobre el intermedio de tiazol. Después, en la Etapa 8, el grupo R^4 se

desprotege en las condiciones adecuadas, dependiendo del grupo protector utilizado, el grupo R^4 se acila a continuación para introducir el resto de acrilamida como se muestra y, finalmente, R^2 se desprotege. Los grupos de protección y los reactivos de desprotección adecuados son conocidos de los expertos en la materia, por ejemplo, como se analiza en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.

Los agentes de halogenación contemplados incluyen, de modo no taxativo, cloro, bromo, N-clorosuccinimida y N-bromosuccinimida, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, hierro o aluminio. Un químico con experiencia en la materia comprenderá fácilmente que es posible emplear otros agentes de halogenación y catalizadores.

Los agentes de amidación adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio cloruro de tionilo, cloroformiato de isobutilo, cianofosfonato de dietilo, carbonil diimidazol, y anhídrido polifosfónico. Un químico con experiencia en la materia comprenderá fácilmente que es posible emplear otros agentes de amidación.

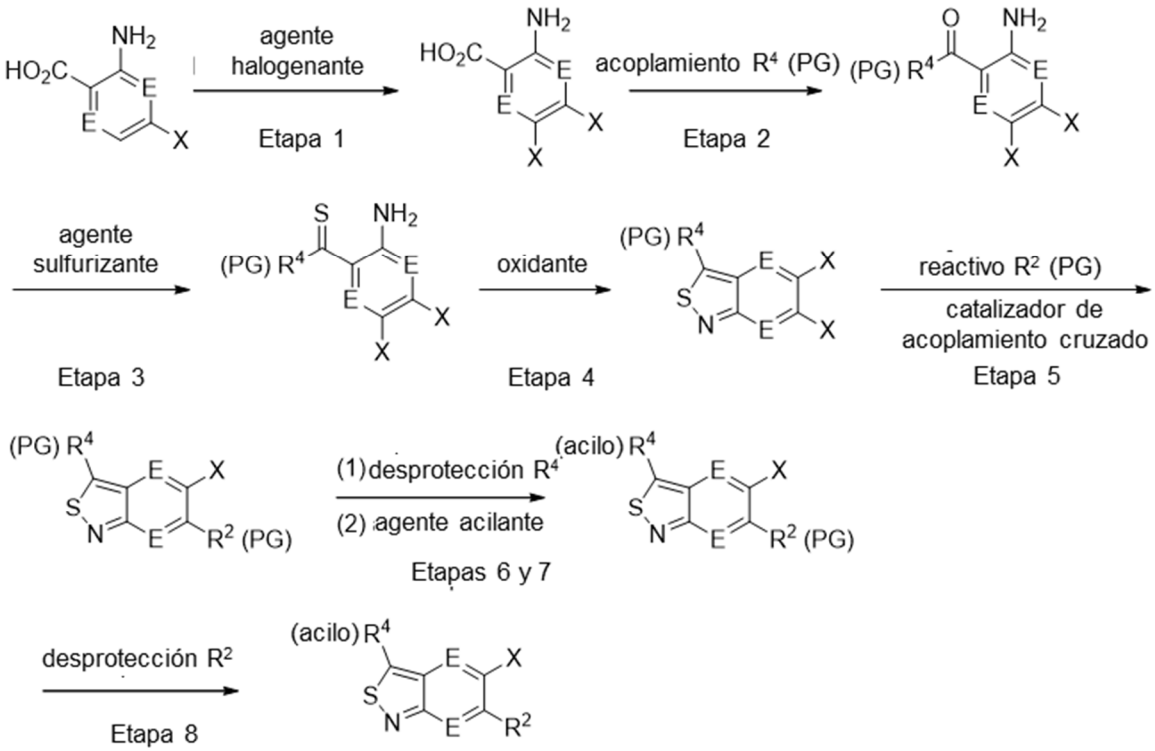
Los agentes de sulfurización adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, azufre, pentasulfuro de fósforo, y reactivo de Lawesson. Un químico con experiencia en la materia comprenderá fácilmente que es posible emplear otros agentes de sulfuración.

Los oxidantes considerados incluyen, aunque no de forma limitativa, peróxido de hidrógeno, diacetato de yodobenceno, hidroperóxido de t-butilo, N-bromosuccinimida, y peroxidisulfato de amonio. Un químico con experiencia en la materia comprenderá fácilmente que es posible emplear otros oxidantes.

Los agentes de activación contemplados incluyen, de modo no taxativo, nitrito de sodio y nitrito terc-butílico. Un químico con experiencia en la materia comprenderá fácilmente que es posible emplear otros agentes de activación.

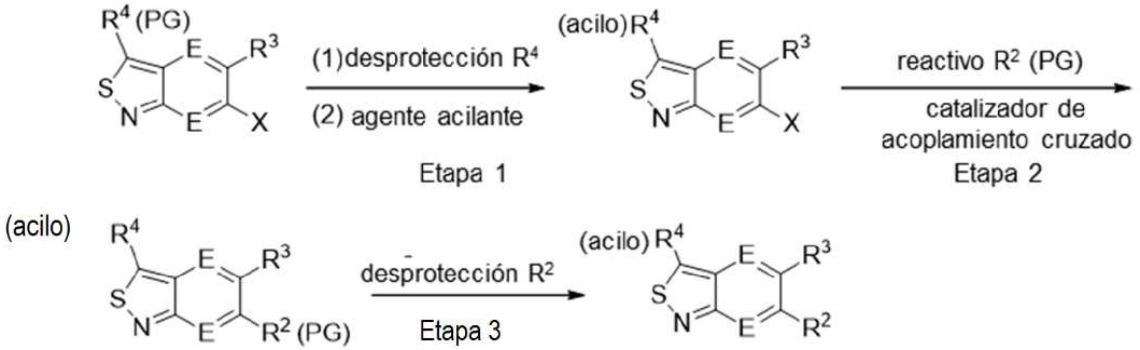
Las reacciones de acoplamiento cruzado consideradas incluyen, aunque no de forma limitativa, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Hiyama, acoplamiento de Kumada, y acoplamiento de Stille. Un químico con experiencia comprenderá que los acoplamientos ilustrados en el Método 1 se pueden llevar a cabo en una variedad de condiciones.

Método de referencia 2



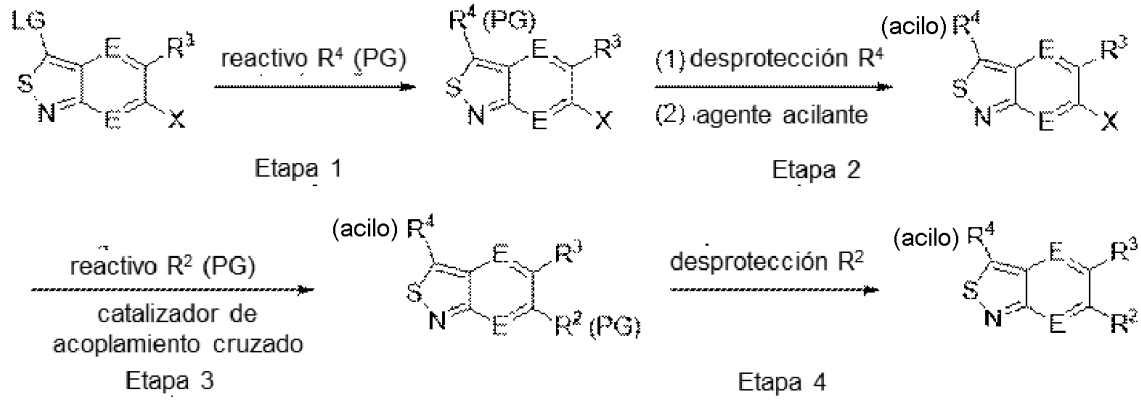
Síntesis de método 2: El método 2 provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. Tras la halogenación de la Etapa 1, el grupo R^4 protegido se introduce por reacción con el ácido en una reacción de acoplamiento en la Etapa 2. El grupo oxo se transforma en un sulfuro con un agente de sulfuración en la etapa 3. Luego, se forma el anillo tiazol en presencia de un oxidante en la etapa 4. Las etapas 5-8 restantes son análogas a las etapas 7 y 8 en el método 1 anteriormente descrito.

Método de referencia 3



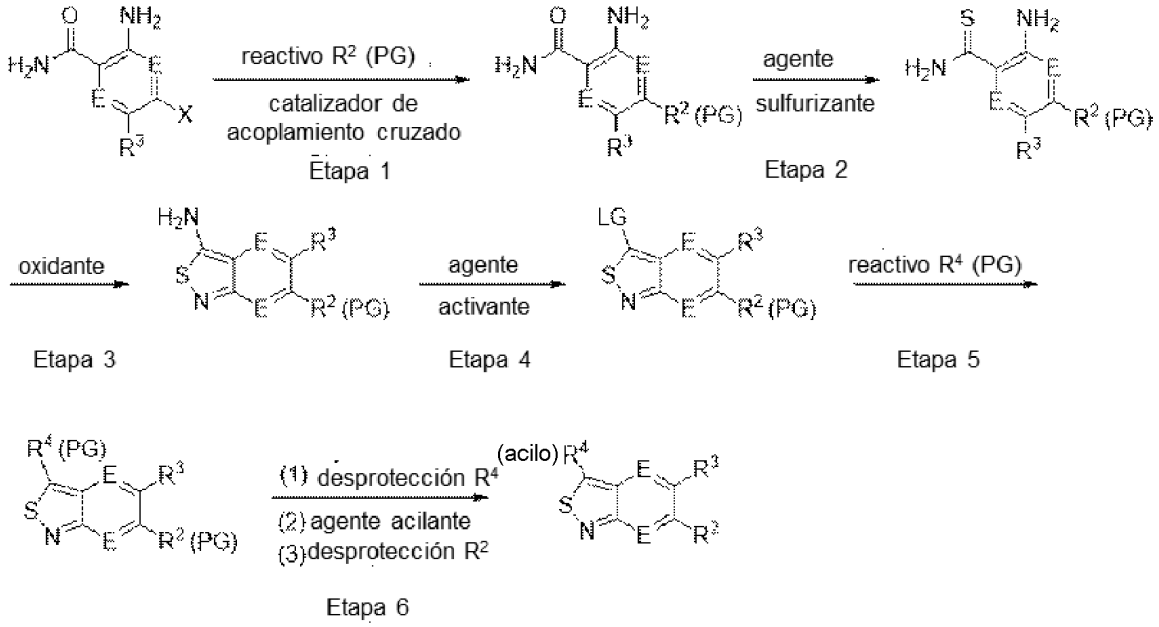
Síntesis de método 3: El método 3 provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. El grupo R^4 del intermedio de isotiazol se desprotege y acila en la Etapa 1 para introducir el resto de acrilamida. A continuación, el resto R^2 se introduce en la Etapa 2 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^2 adecuado (protegido) con el haluro X sobre el intermedio de isotiazol. Finalmente, el grupo R^2 se desprotege en la Etapa 3.

Método de referencia 4



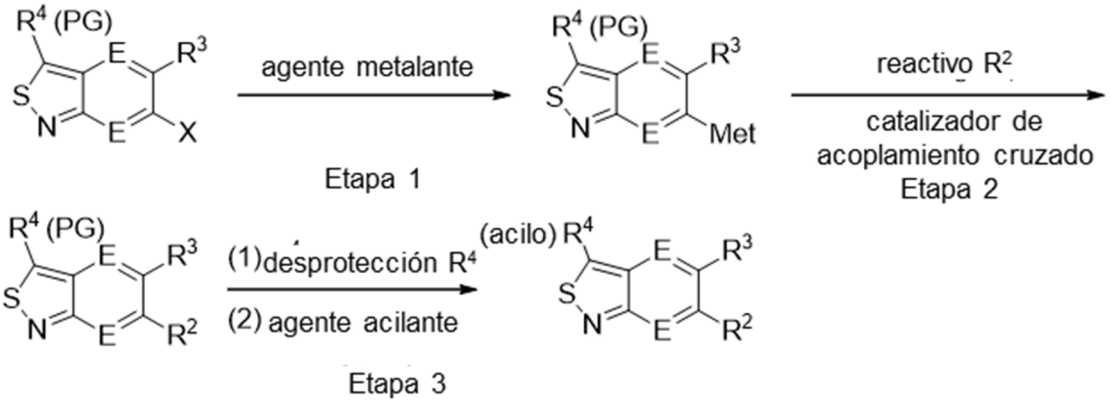
Síntesis de método 4: El método 4 provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. Tras sustituir un grupo saliente en un intermedio de isotiazol con un grupo R^4 protegido, como se representa en la Etapa 1, el grupo R^4 del intermedio se desprotege y acila en la Etapa 2 para introducir el resto de acrilamida. El resto R^2 se introduce mediante una reacción de acoplamiento en la Etapa 3, como en el Método 1, y el grupo R^2 se desprotege en la Etapa 4.

Método de referencia 5



Síntesis de método 5: El método 5 provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. En esta alternativa, el resto R^2 se introduce en primer lugar mediante un acoplamiento cruzado con el haluro X sobre el intermedio de amida aromática o heteroaromática mostrada en la Etapa 1. Luego, se hace reaccionar el intermedio amida con un agente de sulfuración en la etapa 2 para formar un intermedio tioamida. La oxidación de dicho intermedio provee el anillo isotiazol en la etapa 3. A continuación, el grupo amino se convierte en un grupo saliente en la Etapa 4 y posteriormente se sustituye con un grupo R^4 protegido en la Etapa 5. Por último, en la Etapa 6, el grupo R^4 se desprotege y se hace reaccionar con un agente acilante y después, el grupo R^2 se desprotege.

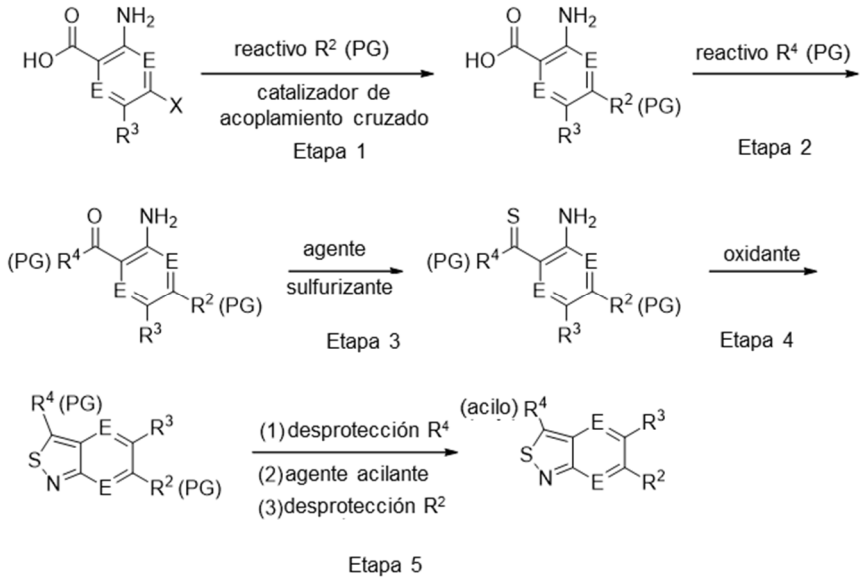
Método de referencia 6



Síntesis de método 6: El método 6 provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. En esta alternativa, se hace reaccionar un intermedio isotiazol con un agente metalante para activar el haluro X. El grupo R^2 se introduce a continuación haciendo reaccionar el intermedio reactivo con el reactivo R^2 (protegido) adecuado. En la última etapa, el grupo R^4 se desprotege y se acila para introducir el resto de acrilamida.

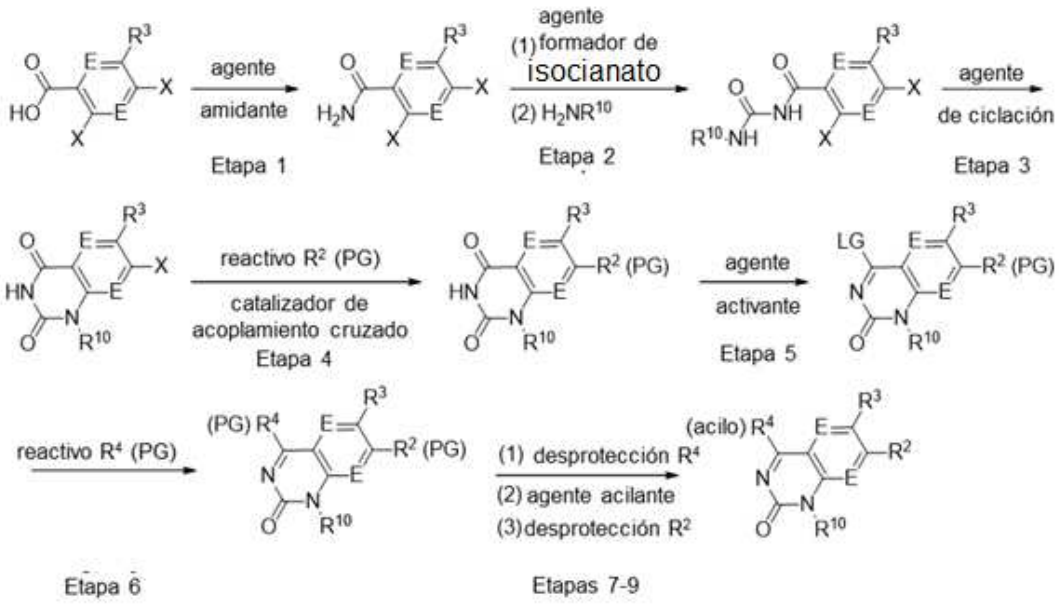
Los agentes metalantes contemplados incluyen, de modo no taxativo, bis(pinacolato)diboro, magnesio, cinc, hexametildiestannano y n-butil-litio. Un químico con experiencia en la materia comprenderá fácilmente que es posible emplear otros agentes metalantes y catalizadores.

Método de referencia 7



Síntesis de método 7: El método 7 provee un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (I), tal como se describe en la presente. El resto R^2 se introduce en primer lugar mediante un acoplamiento cruzado con el haluro X sobre el intermedio de ácido aromático o heteroaromático mostrado en la Etapa 1. El resto ácido se hace reaccionar después con el reactivo R^4 (protegido) adecuado en presencia de un agente de amidación en la Etapa 2. Luego, el grupo carbonilo del derivado de ácido se convierte en un grupo tiocarbonilo en la etapa 3 con un agente de sulfuración. Se hace reaccionar el derivado de tioácido con un oxidante para formar el intermedio isotiazol en la etapa 4. Finalmente, el grupo R^4 se desprotege y se acila para introducir el resto de acrilamida, y el grupo R^2 se desprotege.

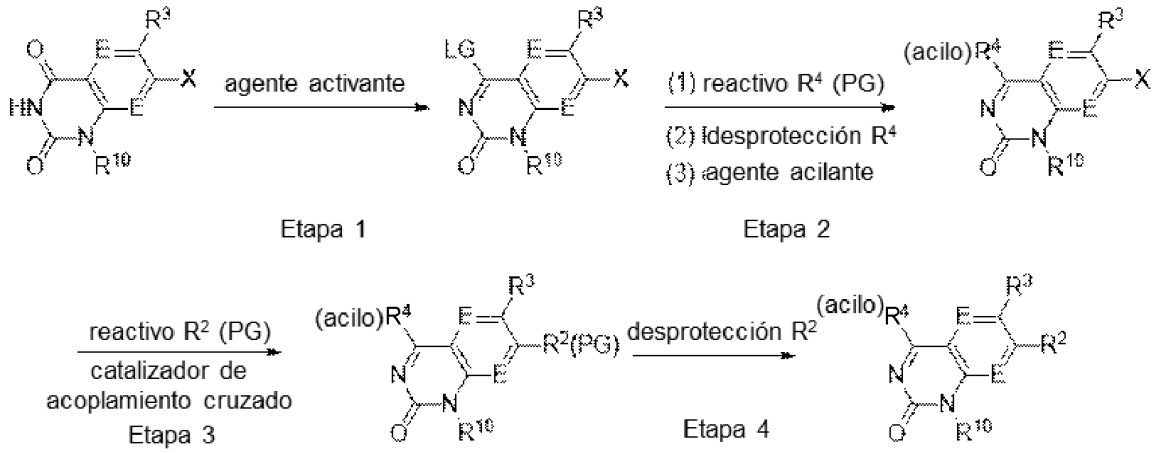
Método 8



Síntesis de método 8: Es posible sintetizar un compuesto de Fórmula (II), tal como se describió en la presente, conforme a lo indicado en el Método 8. Un ácido aromático o heteroaromático adecuado se hace reaccionar con un agente de amidación en la Etapa 1 para formar un intermedio de amida primaria. A continuación, la amida se hace reaccionar con un reactivo formador de isocianato y una amida sustituida con R^{10} para formar un intermedio de urea.

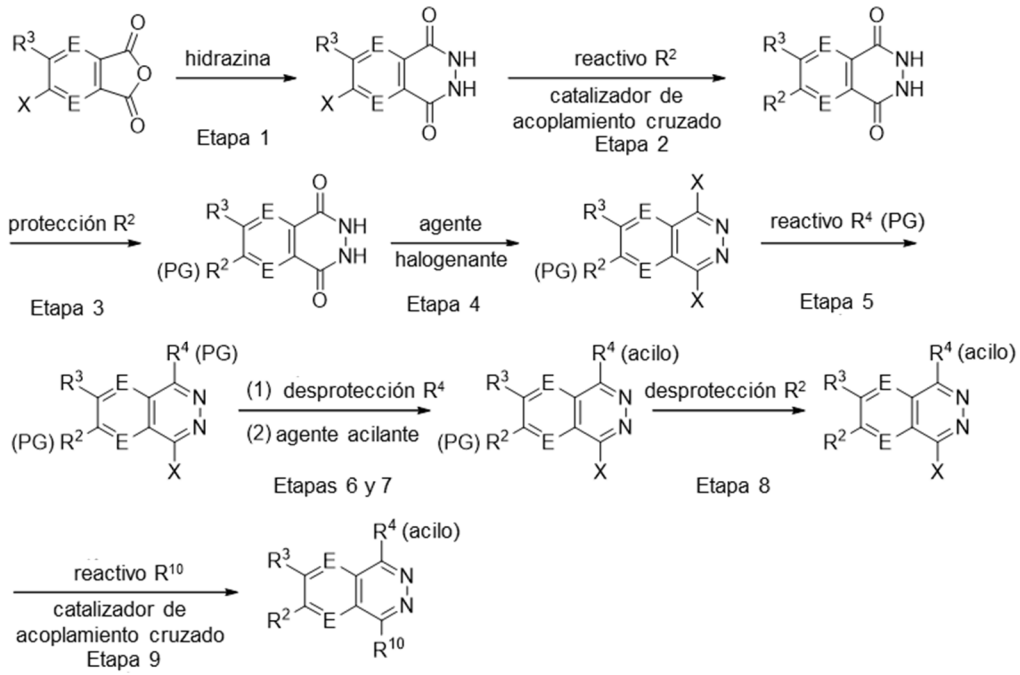
Los agentes de formación de isocianato contemplados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y oxicloruro de fósforo. A continuación, el intermedio de urea se hace reaccionar con un agente de ciclación en la Etapa 3 para formar el anillo de quinazolinadiona mostrado. Los agentes de ciclación contemplados incluyen, de modo no taxativo, bases tales como hexametildisilazida de potasio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio y bases de fosfazeno. A continuación, el resto R^2 se introduce en la Etapa 4 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^2 adecuado (protegido) con el haluro X sobre el intermedio de quinazolinadiona. Un grupo oxo de la quinazolinadiona se convierte en un grupo saliente en la etapa 5 con un agente de activación. Los agentes de activación contemplados incluyen, de modo no taxativo, cloruro de tionilo, anhídrido tríflico, oxicloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo. El grupo saliente se sustituye a continuación por un grupo R^4 protegido para formar una quinazolinona sustituida, como se muestra en la Etapa 6. Las secuencias de desprotección, acilación y desprotección restantes ilustradas en las etapas 7-9 son análogas a la etapa 8 en el método 1.

Método 9



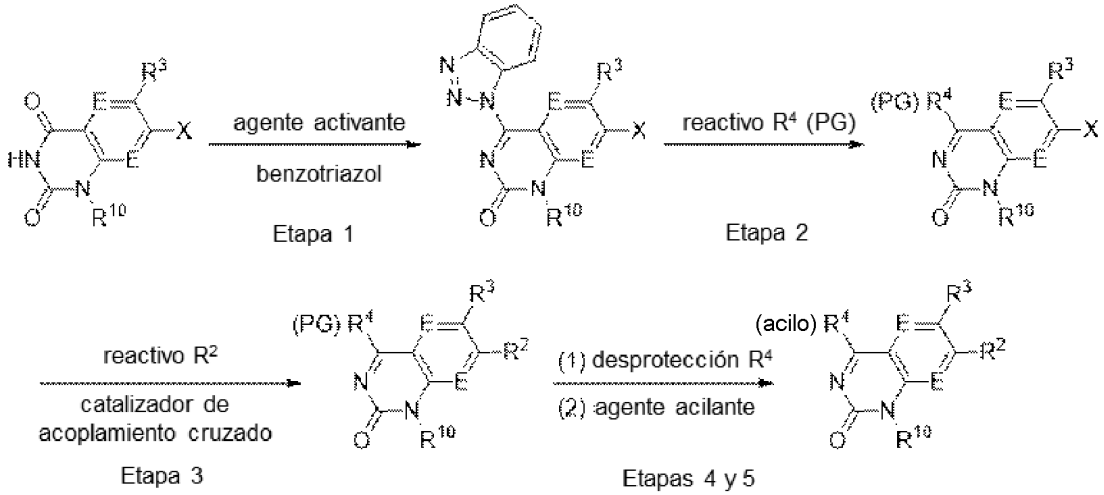
Síntesis de método 9: El método 9 proporciona un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (II) como se divulga en la presente. Un grupo oxo de la quinazolinadiona se convierte en un grupo saliente en la etapa 1. La Etapa 2 implica la introducción del grupo R^4 (protegido), la desprotección del grupo R^4, y la acilación del grupo R^4 libre. El grupo R^2 se introduce en la Etapa 3 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^2 adecuado (protegido) con el haluro X sobre el intermedio de quinazolinadiona. Por último, el grupo R^2 se desprotege.

Método de referencia 10



Síntesis de método 10: Es posible sintetizar un compuesto de Fórmula (V), tal como se describió en la presente, conforme a lo indicado en el Método 10. Se hace reaccionar el anhídrido adecuado con hidrazina para formar el anillo de ftalazinadiona tal como se muestra en la etapa 1. El resto R^2 se introduce en la Etapa 2 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^2 adecuado con el haluro X sobre el intermedio de quinazolinadiona. El grupo R^2 se protege a continuación en la Etapa 3. El anillo de ftalazinadiona se halogena dos veces. El agente de halogenación contemplado incluye cloruro de tionilo, oxicloruro de fósforo y cloruro de oxalilo. A continuación, uno de los grupos halógeno se sustituye por un grupo R^4 protegido para formar un anillo de ftalazina protegido, como se muestra en la Etapa 5. Después, en las Etapas 6 y 7, el grupo R^4 se desprotege en las condiciones adecuadas, dependiendo del grupo protector utilizado, y el grupo R^4 libre se acila después para introducir el resto de acrilamida. El grupo R^2 se desprotege en la Etapa 8. Finalmente, el resto R^{10} se introduce en la Etapa 9 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^{10} adecuado con el haluro X sobre el intermedio de ftalazina.

Método 11



Síntesis de método 11: El Método 11 proporciona un método alternativo para la formación de compuestos de Fórmula (II) como se divulga en la presente. Un grupo oxo de la quinazolinadiona se convierte en un grupo saliente en la etapa 1. El grupo R^4 (protegido) se introduce en la Etapa 2. El grupo R^2 se introduce en la Etapa 3 mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el reactivo R^2 adecuado (protegido) con el haluro X sobre el intermedio de quinazolinadiona. Finalmente, el R^4 se desprotege y posteriormente se acila en las Etapas 4 y 5.

Composiciones farmacéuticas, dosificación y vías de administración

También se proveen en la presente composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto tal como se describe en la presente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un diluyente o un portador. Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados para uso en la presente invención incluyen aquellos en los que es posible administrar el compuesto en una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. La administración del compuesto se describe en más detalle más adelante.

El experto en la técnica puede determinar las formulaciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la vía de administración y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18ª ed., Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1990). Las formulaciones pueden alterar el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación in vivo y velocidad de aclaramiento in vivo de los agentes administrados. De acuerdo con la vía de administración, se puede calcular una dosis adecuada conforme al peso corporal, el área superficial del cuerpo o el tamaño del órgano. Los expertos en la técnica llevan a cabo de forma rutinaria el refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis apropiada de tratamiento adecuada sin experimentación indebida y especialmente tienen en cuenta la información de dosificación y los ensayos descritos en la presente, así como los datos farmacocinéticos que se pueden obtener mediante ensayos clínicos en animales o seres humanos.

Las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas, u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o a un ser humano. Como se usa en la presente, "excipientes farmacéuticamente aceptables" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. Se conoce en la técnica el uso de tales excipientes para sustancias farmacéuticamente activas. Salvo en la medida en que algún agente o medio convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en las

composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones. En realizaciones ilustrativas, la formulación puede comprender sólidos de jarabe de maíz, aceite de cártamo alto oleico, aceite de coco, aceite de soja, L-leucina, fosfato de calcio tribásico, L-tirosina, L-prolina, L-acetato de lisina, DATEM (un emulsionante), L-glutamina, L-valina, fosfato de potasio dibásico, L-isoleucina, L-argininas, L-alanina, glicina, monohidrato L-asparagina, L-serina, citrato de potasio, L-treonina, citrato de sodio, cloruro de magnesio, L-histidina, L-metionina, ácido ascórbico, carbonato de calcio, ácido L-glutámico, diclorhidrato de L-cistina, L-triptófano, ácido L-aspártico, cloruro de colina, taurina, m-inositol, sulfato ferroso, palmitato de ascorbilo, sulfato de zinc, L-carnitina, acetato de alfa-tocoferilo, cloruro sódico, niacinamida, tocoferoles mezclados, pantotenato de calcio, sulfato cúprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, palmitato de vitamina A, sulfato de manganeso, riboflavina, clorhidrato de piridoxina, ácido fólico, beta-caroteno, yoduro de potasio, filoquinona, biotina, selenato de sodio, cloruro de cromo, molibdato de sodio, vitamina D3 y cianocobalamina.

El compuesto se puede encontrar presente en una composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente, las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales de adición de bases y sales de adición de ácidos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos también se pueden preparar con un catión farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen cationes farmacéuticamente aceptables adecuados, los que incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos y de amonio cuaternario. También son posibles carbonatos o carbonatos ácidos. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, amonio, calcio o férricos, y similares. Ejemplos de aminas adecuadas incluyen isopropilamina, trimetilamina, histidina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen los clorhidratos, formiatos, acetatos, citratos, salicilatos, nitratos, fosfatos. Los expertos en la técnica conocen otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, las que incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, acético, cítrico, oxálico, tartárico o mandélico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; con fosfoácidos, sulfoácidos, ácido sulfónico o ácido carboxílico orgánico o ácido sulfámico N sustituido, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético (TFA), ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico; y con aminoácidos, tales como los 20 aminoácidos alfa involucrados en la síntesis de proteínas en la naturaleza, por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico, y también con ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano 1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno 2-sulfónico, ácido naftaleno 1,5-disulfónico, 2-fosfoglicerato o 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glucosa, ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de ciclamatos) o con otros compuestos orgánicos ácidos, tales como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en la presente se pueden producir de forma convencional, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, producción de grageas, levigado, emulsión, encapsulamiento, captura o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida.

En el caso de administración oral, es posible formular composiciones adecuadas fácilmente mediante la combinación de un compuesto descrito en la presente con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como portadores, conocidos en la técnica. Tales excipientes y portadores hacen posible la formulación de los compuestos de la presente como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares para ingestión oral por parte del paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante la adición de un compuesto como se describe en la presente con un excipiente sólido, opcionalmente mediante la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, luego de la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o centros de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, preparaciones de celulosa y rellenos. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes. Se conocen ingredientes farmacéuticamente aceptables para los diversos tipos de formulación y pueden ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, polímeros naturales o sintéticos), lubricantes, tensioactivos, agentes edulcorantes y saborizantes, materiales de revestimiento, conservantes, tintes, espesantes, adyuvantes, agentes microbianos, antioxidantes y portadores para los diversos tipos de formulación.

Cuando se administra oralmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente, la composición se suele encontrar en forma de una formulación sólida (por ejemplo, comprimidos, cápsula, píldoras, polvo o pastilla) o una formulación líquida (por ejemplo, jarabe, elixires, solución o suspensión acuosa).

Cuando se administra en forma de comprimido, la composición también puede contener un sólido funcional y/o un portador sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 95 % de compuesto y, preferentemente, de aproximadamente 15 a aproximadamente 90 % de compuesto.

Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, se puede agregar un líquido funcional y/o un portador líquido, tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición también puede contener solución salina fisiológica, soluciones de alcoholes de azúcares, dextrosa u otras soluciones de sacarosa, o glicoles. Cuando se administra en forma líquida o de suspensión, la composición puede contener alrededor de 0,5 a alrededor de 90 % en peso de un compuesto descrito en la presente y preferentemente, alrededor de 1 a alrededor de 50 % de un compuesto descrito en la presente. En una realización contemplada, el portador líquido es no acuoso o sustancialmente no acuoso. Para su administración en forma líquida, la composición se puede suministrar como una formulación de disolución rápida para su disolución o suspensión inmediatamente antes de la administración.

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la siguiente mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición se encuentra en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos. Los expertos en la técnica podrán preparar dichas soluciones parenteralmente aceptables con debida atención a pH, isotonicidad, estabilidad y similares. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea suele contener, además de un compuesto descrito en la presente, un vehículo isotónico. Tales composiciones se pueden preparar para administración como soluciones de bases libres o sales farmacéuticamente aceptables en agua que se mezclan de forma adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos, y en aceites. En condiciones de almacenamiento y uso normales, estas preparaciones pueden contener opcionalmente un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones inyectables pueden incluir soluciones acuosas, suspensiones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones, suspensiones o dispersiones inyectables estériles. En todas las realizaciones, la forma debe ser estéril y debe ser lo suficientemente fluida como para que sea posible su administración con una jeringa. Se debe mantener estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe resistir a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos, mediante la inclusión opcional de un conservante. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de estos y aceites vegetales. En una realización contemplada, el portador no es acuoso o es sustancialmente no acuoso. Es posible mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario del compuesto en la realización de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchas realizaciones, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de los mencionados anteriormente. En la realización de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada en condiciones estériles de este.

También se pueden preparar formulaciones de liberación lenta o liberación sostenida para lograr una liberación controlada del compuesto activo en contacto con los fluidos corporales en el tracto gastrointestinal y para proveer un nivel sustancialmente constante y eficaz del compuesto en el plasma sanguíneo. Por ejemplo, es posible controlar la liberación mediante uno o más de disolución, difusión e intercambio iónico. Además, el enfoque de liberación lenta puede mejorar la absorción mediante vías saturables o limitantes en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el compuesto se puede insertar para tal fin en una matriz polimérica de un polímero biológico degradable, un polímero soluble en agua o una mezcla de ambos y, opcionalmente, tensioactivos adecuados. En este contexto, la inserción puede significar la incorporación de micropartículas en una matriz de polímeros. Las formulaciones de liberación controlada también se obtienen mediante encapsulación de micropartículas dispersas o microgotas emulsionadas a través de tecnologías de revestimiento con emulsión o dispersión conocidas.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se proveen de forma conveniente en forma de presentación en aerosol en empaques presurizados o un nebulizador con un propelente adecuado. En la realización de un aerosol presurizado, se puede determinar la unidad de dosificación al proveer una válvula para proveer una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o

insuflador se formulan conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular para administración parenteral mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosificación unitarias (por ejemplo, en ampollas o en recipientes para dosis múltiples) con un conservante agregado. Las composiciones pueden adoptar formas de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los compuestos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los vehículos o solventes lipofílicos adecuados incluyen aceites oleosos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones muy concentradas. De manera alternativa, una composición de la presente se puede encontrar en forma de polvo a integrar con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril) antes de su uso.
Los compuestos descritos en la presente también se pueden formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención (por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales). Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

En particular, un compuesto descrito en la presente se puede administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o una mezcla con excipientes, o en forma de elíxires o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Un compuesto también se puede inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. En el caso de administración parenteral, es mejor utilizar el compuesto en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o alcoholes de azúcares, tales como manitol o glucosa para que la solución sea isotónica en sangre.

En caso de uso veterinario, un compuesto descrito en la presente se administra como una formulación adecuada aceptable conforme a la práctica veterinaria habitual. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración más adecuados para un animal en particular.

En algunas realizaciones, se pueden empaquetar en un kit todos los componentes necesarios para el tratamiento de un trastorno vinculado a KRAS con un compuesto tal como se describe en la presente ya sea solo o en combinación con otro agente o intervención tradicionalmente utilizados para el tratamiento de tal enfermedad. En la presente se divulga un kit a utilizar en la intervención terapéutica de la enfermedad que comprende un conjunto de medicamentos empaquetados que incluye el compuesto descrito en la presente, así como amortiguadores y otros componentes para preparar formas de dichos medicamentos que se pueden administrar, y/o dispositivos para administrar dichos medicamentos, y/o cualesquiera agentes que se utilizan en terapias combinadas con el compuesto descrito en la presente, y/o instrucciones para el tratamiento de la enfermedad empaquetadas con los medicamentos. Las instrucciones se pueden encontrar en cualquier medio tangible, tal como papel impreso o un medio magnético u óptico legible por computadora, o como instrucciones que hacen referencia a una fuente de datos informática remota, tal como una página web a la que se accede a través de internet.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para tratar o prevenir el desarrollo, o para aliviar los síntomas existentes de, el sujeto que se está tratando. La determinación de las cantidades eficaces se encuentra dentro de la competencia del experto en la técnica, en especial en vista de la descripción detallada proporcionada en la presente. En general, una "dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a dicha cantidad del compuesto que da como resultado el efecto deseado. Por ejemplo, en una realización preferida, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento disminuye la actividad de KRAS en al menos un 5 %, en comparación con la del control, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %.

La cantidad de compuesto administrado puede depender del sujeto que se trata, la edad, estado de salud, sexo y peso del sujeto, el tipo de tratamiento concomitante (si lo hubiera), la gravedad de la aflicción, la naturaleza del efecto deseado, la forma y la frecuencia de tratamiento, y la opinión del médico que prescribe el tratamiento. La

frecuencia de dosificación también puede depender de los efectos farmacodinámicos sobre las presiones arteriales de oxígeno. Sin embargo, la dosificación más preferida se puede adaptar al sujeto individual, tal como entiende y puede determinar el experto en la técnica, sin excesiva experimentación. Esto suele implicar el ajuste de una dosis estándar (por ejemplo, reducción de la dosis si el paciente tiene un peso corporal bajo).

Si bien las necesidades individuales varían, la pericia técnica comprende la determinación de los intervalos ideales de cantidades eficaces de cada componente. En el caso de administración a un ser humano en tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos identificados en la presente, por ejemplo, dosis usuales de los compuestos de la presente invención pueden ser alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, por ejemplo, alrededor de 0,05 mg/kg, alrededor de 0,08 mg/kg, alrededor de 0,1 mg/kg, alrededor de 0,2 mg/kg, alrededor de 0,3 mg/kg, alrededor de 0,4 mg/kg o alrededor de 0,5 mg/kg, y preferentemente, 50 mg/kg o menos, 40 mg/kg o menos, 30 mg/kg o menos, 20 mg/kg o menos, o 10 mg/kg o menos, lo que puede ser, por ejemplo, alrededor de 2,5 mg/día (0,5 mg/kg x 5 kg) a alrededor de 5000 mg/día (50 mg/kg x 100 kg). Por ejemplo, las dosis de los compuestos pueden ser alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0,07 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0,09 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 0,1 mg/kg/día, alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 1 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 10 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 1 mg/kg/día a alrededor de 3 mg/kg/día, alrededor de 3 mg/día a alrededor de 500 mg/día, alrededor de 5 mg/día a alrededor de 250 mg/día, alrededor de 10 mg/día a alrededor de 100 mg/día, alrededor de 3 mg/día a alrededor de 10 mg/día, o alrededor de 100 mg/día a alrededor de 250 mg/día. Tales dosis se pueden administrar en una única dosis o se pueden dividir en múltiples dosis.

Métodos de uso de inhibidores de KRAS G12C

La presente descripción provee un método para inhibir señalización celular mediada por RAS que comprende poner una célula en contacto con una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente. La inhibición de la transducción de señal mediada por RAS se puede evaluar y demostrar mediante una amplia variedad de vías conocidas en la técnica. Ejemplos no taxativos incluyen la observación de (a) una reducción de la actividad de GTPasa de RAS, (b) una reducción de la afinidad de unión a GTP o un aumento de la afinidad de unión a GDP, (c) un aumento de Koff de GTP o una reducción de Koff de GDP, (d) una reducción de los niveles de moléculas de transducción de señalización posteriormente en la vía de RAS, tal como una reducción de niveles de pMEK, pERK o pAKT, y/o (e) una reducción de la unión del complejo RAS a moléculas de señalización posteriores que incluyen, de modo no taxativo, Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos comercialmente disponibles para determinar uno o más de lo anterior.

La divulgación también proporciona métodos para utilizar los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para tratar patologías, entre las que incluyen, aunque no de forma limitativa, las dolencias con implicación de la mutación G12C KRAS, HRAS o NRAS (por ejemplo, cáncer).

En algunas realizaciones, se proporcionan las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden un compuesto proporcionado en la presente para su uso en un método para el tratamiento de cáncer. En algunas realizaciones, una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS media el cáncer. En varias realizaciones, el cáncer es cáncer pancreático, cáncer colorrectal o cáncer pulmonar. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides y cáncer de los conductos biliares.

En algunas realizaciones, la descripción provee un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, en el que dicho método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS y si se determina que el sujeto presenta la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS, administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto, tal como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos descritos inhiben el crecimiento celular independiente del anclaje y, por consiguiente, pueden inhibir la metástasis tumoral. Por consiguiente, otra realización de la presente provee un método para inhibir metástasis tumorales, el que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente.

También se han identificado mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias malignas hematológicas (por ejemplo, cánceres que afectan la sangre, médula ósea y/o ganglios linfáticos). Por consiguiente, determinadas realizaciones se enfocan en la administración de compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. Tales neoplasias malignas incluyen, de modo no taxativo, leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL) y/u otras leucemias. En otras realizaciones, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas tales como todos los subtipos de linfoma hodgkiniano o linfoma no hodgkiniano. En varias realizaciones, los compuestos son útiles para el tratamiento

de neoplasias malignas de células plasmáticas, tales como mieloma múltiple, linfoma de célula del manto y macroglobulinemia de Waldenstrom.

Es posible determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS mediante la evaluación de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, mediante la evaluación de la secuencia de aminoácidos de la proteína KRAS, HRAS o NRAS, o mediante la evaluación de las características de una proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación putativa. Se conoce en la técnica la secuencia de KRAS, HRAS o NRAS humana de tipo salvaje (por ejemplo, n.º de acceso NP203524).

Los expertos en la técnica conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS, HRAS o NRAS. Tales métodos incluyen, de modo no taxativo, ensayos de polimorfismo de longitud de fragmento de restricción y reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP), polimorfismo de conformación de cadena simple y reacción en cadena de la polimerasa (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación de PCR específica para alelos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligadura de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatriz. En algunas realizaciones, se evalúan las mutaciones G12C de KRAS, HRAS o NRAS en las muestras mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se utilizan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. Cuando se encuentra presente una mutación, la sonda se une y se detecta fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS se identifica con un método de secuenciación directa de regiones específicas (por ejemplo, exón 2 y/o exón 3) en el gen KRAS, HRAS o NRAS. Esta técnica identificará todas las mutaciones posibles en la región secuenciada.

Los expertos en la técnica conocen métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, la detección de un mutante de KRAS, HRAS o NRAS con un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis proteica y Western blot, y secuenciación de péptidos directa.

Los métodos para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS puede utilizar una variedad de muestras. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un sujeto con un tumor o cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de tumor/cáncer fresca. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra incrustada en parafina y fijada con formalina. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de células tumorales circulantes (CTC). En algunas realizaciones, la muestra se procesa en un lisado celular. En algunas realizaciones, la muestra se procesa en ADN o ARN.

La descripción también hace referencia a un método para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, dicho método se relaciona con el tratamiento de un sujeto que padece un cáncer tal como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma de glándulas suprarrenales en la infancia, cánceres relacionados con SIDA (por ejemplo, leucemia y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer del apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de los conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales; linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumor embrionario, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello de útero, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardiacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (LMC), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craniofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal in situ (DCIS) extrahepático, tumor embrionario, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cardíaco, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular in situ (LCIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con ocultación primaria, carcinoma del tracto de la línea central, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso de hueso maligno y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer oral, cáncer de labios y de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de pene, cáncer faríngeo, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central (SNC) primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer microcítico, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, linfoma de linfocitos T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma

y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y del uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales en la infancia, cáncer de uretra, sarcoma de útero, cáncer de vagina, cáncer vulvar, o cánceres inducidos por virus. En algunas realizaciones, tal método hace referencia al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso, tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)) o restenosis.

En algunas realizaciones, cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (o una composición farmacéutica de los mismos) son para su uso en métodos de tratamiento de cánceres pulmonares. En determinadas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células escamosas o carcinoma pulmonar de células grandes. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es un carcinoma pulmonar microcítico. Otros cánceres pulmonares que se pueden tratar con los compuestos proporcionados en la presente incluyen, de modo no taxativo, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas no diferenciados.

La descripción también provee métodos para modular la actividad de proteínas KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C mediante el contacto de la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. La modulación puede inhibir o activar para actividad de la proteína. En algunas realizaciones, la descripción provee métodos para inhibir la actividad proteica mediante el contacto de proteína KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C con una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción en solución. En algunas realizaciones, la descripción provee métodos para inhibir la actividad proteica de KRAS, HRAS o NRAS con mutación G12C mediante el contacto de una célula, tejido u órgano que expresa la proteína de interés. En algunas realizaciones, la descripción provee métodos para inhibir la actividad proteica en sujetos que incluyen, de modo no taxativo, roedores y mamíferos (por ejemplo, seres humanos) mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción. En algunas realizaciones, el porcentaje de modulación excede el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de inhibición excede el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicha célula. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho tejido. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho organismo. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la divulgación suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho animal. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS NRAS G12C en un mamífero mediante el contacto de dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho mamífero. En algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para inhibir la actividad de KRAS, HRAS NRAS G12C en un ser humano mediante el contacto de dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la descripción suficiente para inhibir la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en dicho ser humano. La presente descripción provee métodos para tratar una enfermedad mediada por la actividad de KRAS, HRAS o NRAS G12C en un sujeto que requiere dicho tratamiento.

Terapia de combinación:

La presente descripción también provee métodos para terapias combinadas en las que se utilizan un agente conocido por modular otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos de enzimas dianas con superposición que se utilizan en combinación con un compuesto de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, dicha terapia incluye, de modo no taxativo, la combinación de uno o más compuestos de la descripción con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento con radiación para proveer un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Actualmente, se conocen en la técnica muchos agentes quimioterapéuticos y se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la descripción. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de las quinesinas mitóticas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Los agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec® (Imatinib Mesylate), Kyprolis® (carfilzomib), Velcade® (bortezomib), CASODEX® (bicalutamida), Iressa® (gefitinib) y Adriamicina, así como una variedad de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXANTM); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida,

trietilentiofosforamida y trimetillolomelamina; mostazas de nitrógeno, tales como clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliceamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, CasodexTM, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina, epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; PSK, razoxana; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel; ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

Incluidos también como acondicionadores quimioterapéuticos celulares adecuados los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores tales como los antiestrógenos como por ejemplo tamoxifeno, (NolvadexTM), raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO).

En los casos en los que se desea, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden utilizar de forma combinada con fármacos contra el cáncer usualmente indicados, tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, Abagovomab, acridina carboxamida, Adecatumumab, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina, Alpharadin, Alvocidib, 3-aminopiridina-2-carboxaldehído tiosemicarbazona, amonafida, antracenodiona, inmunotoxinas anti-CD22, agentes antineoplásicos, hierbas antitumorigénicas, apaziquona, Atiprimod, azatioprina, belotecán, bendamustina, BIBW 2992, Biricodar, brostalicina, briostatina, sulfoximina de butionina, CBV (quimioterapia), Calyculin, agente antineoplásicos no específicos para el ciclo celular, ácido dicloroacético, discodermolida, elsamitrucina, enocitabina, epotilona, eribulina, everolimus, exatecán, Exisulind, ferruginol, forodesina, fosfestrol, régimen de quimioterapia ICE, IT-101, imexón, imiquimod, indolocarbazol, irofulveno, laniquidar, larotaxel, lenalidomida, lucantona, lurtotecán, mafosfamida, mitozolomida, nafoxidina, nedaplatino, olaparib, ortataxel, PAC-1, Pawpaw, pixantrona, inhibidor de proteasoma, rebeccamicina, resiquimod, rubitecán, SN-38, salinosporamida A, sapacitabina, Stanford V, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tegafur-uracilo, temodar, tesetaxel, tetranitrato de triplatino, tris(2-cloroetil)amina, troxacitabina, uramustina, vadimezán, vinflunina, ZD6126 o zosuquidar.

La descripción también hace referencia a un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas provistos en la presente en combinación con radioterapia para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen en la técnica técnicas para administrar radioterapia, las que se pueden utilizar en la terapia combinada descrita en la presente. Se puede determinar la administración del compuesto de la descripción en esta terapia combinada tal como se describe en la presente.

La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos o una combinación de métodos, lo que incluye, de modo no taxativo, terapia de radiación externa, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. La expresión "braquiterapia", como se usa en la presente, se refiere a una radioterapia proporcionada mediante un material radiactivo espacialmente confinado introducido en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio con un tejido enfermo de una enfermedad proliferativa. Se pretende que el término incluya, sin limitación, la exposición a isótopos radioactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e isótopos radioactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no taxativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, tal como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, I-125 como una fuente sólida, u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido de cualquier solución de radionúclidos, por ejemplo, una solución de I-125 o

I-131, o se puede producir un fluido radioactivo con una suspensión de un fluido adecuado que contiene partículas pequeñas de radionúclidos sólidos, tal como Au-198, Y-90. Asimismo, los radionúclidos se pueden encontrar en forma de gel o de microesferas radioactivas.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden utilizar en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal, agentes antiproliferativos, inhibidores de glicólisis o inhibidores de autofagia.

Los agentes antiangiogénesis, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa 2 de matriz), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa 9 de matriz) e inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), se pueden utilizar en conjunto con un compuesto de la descripción y composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Los agentes antiangiogénesis incluyen, por ejemplo, rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD001), sorafenib, sunitinib, y bevacizumab. Ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen alecoxib, valdecoxib, y rofecoxib. Los ejemplos de inhibidores de la metaloproteasa de la matriz se describen en los documentos WO 96/33172, WO 96/27583, publicación de patente europea EP0818442, publicación de patente europea EP1004578, documento WO 98/07697, documento WO 98/03516, documento WO 98/34918, documento WO 98/34915, documento WO 98/33768, documento WO 98/30566, publicación de patente europea 606046, publicación de patente europea 931788, documento WO 90/05719, documento WO 99/52910, documento WO 99/52889, documento WO 99/29667, documento WO 99/007675, publicación de patente europea EP1786785, publicación de patente internacional n.º EP1181017, publicación estadounidense US20090012085, publicación estadounidense US 5,863,949, publicación estadounidense US 5,861,510, y publicación de patente europea EP0780386. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos con poca actividad de inhibición de MMP-1 o sin esta. Son más preferidos aquellos que inhiben de forma selectiva MMP-2 y/o AMP-9 respecto a otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830 son algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la descripción.

Los presentes compuestos se pueden usar también en terapias simultáneas con otros agentes antineoplásicos, tal como acemanano, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetrorelix, cladribina, clotrimazol, citarabina ocfosfato, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina diftitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorrubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenaco, interferón alfa, daunorubicina, doxorrubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirrubicina, epoyetina beta, etopósido fosfato, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab zogamicina, combinación de comeracilo/oteracilo/tegafur, glicopina, goselerina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfafetoproteína fetal humana, ácido ibrandónico, idarrubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-$_{n3}$, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleuquina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreótida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, interferón alfa de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario emparejado de manera incorrecta, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, novedosa proteína estimulante de la eritropoyesis, NSC 631570 octreotida, oprelvekina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato sódico, pentostatina, picibanilo, pirarubicina, anticuerpo policlonal de conejo contra timocitos, interferón alfa-2a polietilenglicol, porfimer sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburiembodiment, renio Re 186 etidronato, RII retinamida, rituximab, romurtida, samario (153 Sm) lexidronam, sargramostim, sizofirán, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio 89, suramin, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecano, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna del cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisato de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatin stimalamer, o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótidos de sentido contrario, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diazicuona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno 17 de gastrina, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleuquina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA 125 MAb (Biomira), MAb de cáncer (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 y Fc MAb (Medarex), MAb 105AD7 idiotípico (CRC Technology), MAb CEA idiotípico (Trilex), MAb LYM-1-yodo 131 (Techniclone), MAb mucina epitelial polimórfico-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina, vacuna del cáncer (Biomira), vacuna del melanoma (New York University),

vacuna del melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de oncolisato del melanoma (New York Medical College), vacuna de listatos celulares del melanoma viral (Royal Newcastle Hospital), o valspodar.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar con inhibidores de VEGFR. Es posible utilizar en la terapia combinada otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes: US 6 258 812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6 235 764, WO 01/32651, US 6 630 500, US 6 515 004, US 6 713 485, US 5 521 184, US 5 770 599, US 5 747 498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5 990 141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes son inclusivos de, aunque no de forma limitativa, composiciones químicas sintéticamente preparadas *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígeno, radionucleidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar de forma de inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y así promueven la muerte celular o la interrupción del crecimiento celular.

Ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes de inhibición de KDR (receptor del dominio de cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor de dominio de cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligando de este) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes de receptor anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos), agentes de inhibición de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos) tales como Vectibix (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos o sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes de inhibición de cinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que se unen específicamente a factores de crecimiento e inhiben su actividad, tales como antagonistas de factores de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor c-met.

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., publicación estadounidense n.º 2003/0162712; publicación estadounidense n.º 6 413 932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, regiones de unión a antígeno o anticuerpos que se unen de forma específica, o antagonistas de receptor TWEAK solubles; vea Wiley, publicación estadounidense n.º 6 727 225), dominio de desintegración de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow et al., publicación estadounidense n.º 2002/0042368), receptor anti-eph que se une de forma específica y/o anticuerpos antiefrina o regiones de unión a antígeno (patentes estadounidenses n.º 5 981 245; 5 728 813; 5 969 110; 6 596 852; 6 232 447; 6 057 124 y miembros de la familia de patentes de estas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen de forma específica o regiones de unión a antígeno), así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen de forma específica a ligandos de PDGF-BB y agentes de inhibición de cinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a estos).

Los agentes antitumorales/antiangiogénicos adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); Alfaestatina, (BioActa, Reino Unido); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, EE.UU.); Mab alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055,(Cephalon, EE.UU.); Mab anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); ARGENT technology, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento del fibrinógeno E, (BioActa, Reino Unido); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, Reino Unido); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); Metastatin, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor plaquetario 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122; antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Borean, Dinamarca); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); MAb, alfa5beta3 integrina. segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, Reino Unido); clorhidrato de enzastaurin (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Genoa Institute of Cancer Research, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonistas de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); rBPI 21 y derivado de BPI antiangiogénico, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitide (pINN), (Merck KGaA, Alemania; Munich Technical

University, Alemania, Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, Reino Unido); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, Reino Unido); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, Reino Unido); AZD 2171, (AstraZeneca, Reino Unido); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorrizol, (Yonsei University, Corea del Sur); vacuna, de tipo génico, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California at San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProlX, EE.UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Harvard University, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXiGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, Reino Unido); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, Reino Unido); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Harvard University, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de la uroquinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanide (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de alfa del HIF-1, (Xenova, Reino Unido); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, Reino Unido); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármaco, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Maastricht University, Países Bajos, y Minnesota University, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (National Institute on Aging, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN USA); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Boston Childrens Hospital, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); MAb, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); MAb, alfa5, beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de la quinasa KDR, (Celltech Group, UK, y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (South Florida University, EE.UU. y Yale University, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Arizona State University, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Harvard University, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); Tetratiomolibdato, (University of Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Wayne State University, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, Reino Unido); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); MAb, factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, Reino Unido); irsogladine (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de la heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Emory University, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); Vasostatina, (National Institutes of Health, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT-1 truncada soluble (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE.UU.); Ligandos de Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e, inhibidor de tromboespondina 1, (Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE.UU.).

Los inhibidores de la autofagia incluyen, aunque no de forma limitativa, cloroquina, 3-metiladenina, hidroxicloroquina (Plaquenil™), bafilomicina A1, 5-amino-4- imidazol carboxamida ribosoda (AICAR), ácido okadaico, toxinas de algas supresoras de la autofagia que inhiben las fosfatasas proteicas de tipo 2A o de tipo 1, análogos de AMPc, y fármacos que elevan los niveles de AMPc tales como adenosina, LY204002, N6-mercaptopurina ribósida, y vinblastina. Además, es posible utilizar ARNip o antisentido que inhibe la expresión de proteínas que incluyen, de modo no taxativo, ATG5 (las que están involucradas en la autofagia).

Los agentes o compuestos farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en el tratamiento de cánceres y en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoetina alfa; darbepoetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951 y AMG 706 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en la presente se administra junto con un agente quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos adecuados pueden incluir, productos naturales tales como los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, y vinorrelbina), paclitaxel, epidipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorubicina, doxorrubicina, y idarrubicina), antraciclinas, mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina), mitomicina, enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa que metaboliza sistémicamente la L-asparagina y no proporciona nutrientes a las células que no tienen capacidad para sintetizar su propia asparagina), agentes antiplaquetarios, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida y análogos, melfalano y clorambucilo), etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa), inhibidores de CDK (por ejemplo, seliciclib, UCN-01, P1446A-05, PD-0332991, dinaciclib, P27-00, AT-7519, RGB286638, y SCH727965), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y análogos y estreptozocina), trazenos-dacarbazinina (DTIC), antimetabolitos antiproliferativos/antimitóticos tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), análogos de pirimidina

(por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodesoxiadenosina), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, exemestano, y letrozol), y complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), procarbazina, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) (por ejemplo, tricostatina, butirato de sodio, apicidan, ácido suberoil anilida hidroxámico, vorinostat, LBH 589, romidepsina, ACY-1215, y panobinostat), inhibidores de mTor (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, y sirolimus), inhibidores de KSP(Eg5) (por ejemplo, Array 520), agentes de unión al ADN (por ejemplo, Zalypsis), inhibidor de PI3K delta (por ejemplo, GS-1101 y TGR-1202), inhibidor de PI3K delta y gamma (por ejemplo, CAL-130), inhibidor multicinasa (por ejemplo, TG02 y sorafenib), hormonas (por ejemplo, estrógeno) y agonistas de la hormona liberadora de (LHRH) (por ejemplo, goselerina, leuprolida y triptorelina), anticuerpo neutralizador de BAFF (por ejemplo, LY2127399), inhibidores de IKK, inhibidores de p38MAPK, anti-IL-6 (por ejemplo, CNTO328), inhibidores de la telomerasa (por ejemplo, GRN 163L), inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo, MLN8237), anticuerpos monoclonales de la superficie celular (por ejemplo, anti-CD38 (HUMAX-CD38), anti-CS1 (por ejemplo, elotuzumab), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17 AAG y KOS 953), inhibidores de P13K / Akt (por ejemplo, perifosinae), inhibidor de Akt (por ejemplo, GSK-2141795), inhibidores de PKC (por ejemplo, enzastaurin), FTI (por ejemplo, Zarnestra™), anti-CD138 (por ejemplo, BT062), inhibidor de quinasa específico de Torc1/2 (por ejemplo, INK128), inhibidor de quinasa (por ejemplo, GS-1101), agente de direccionamiento ER/UPR (por ejemplo, MKC-3946), inhibidor de cFMS (por ejemplo, ARRY-382), inhibidor de JAK1/2 (por ejemplo, CYT387), inhibidor de PARP (por ejemplo, olaparib y veliparib (ABT-888)), antagonista de BCL-2. Otros agentes quimioterapéuticos pueden incluir mecloretamina, camptotecina, ifosfamida, tamoxifeno, raloxifeno, gemcitabina, navelbina, sorafenib, o cualquier análogo o variante derivada de los anteriores.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, que son bien conocidas por el experto en la técnica.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra junto con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, de modo no taxativo, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetonida, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, fluperolone acetato, fluprednideno acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasone furoato, parametasona, prednicarbata, prednisolona, prednisolona 25-dietilaminoacetato, prednisolona fosfato de sodio, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetonida, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetonida y sales y/o derivados de estos. En una realización particular, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con agentes farmacéuticamente activos adicionales para el tratamiento de náuseas. Los ejemplos de agentes que se pueden usar para tratar las náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón; y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación también se pueden usar junto con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre inhibidores de EGFR, inhibidores de la MEK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de TOR, e inmunoterapias, incluyendo agentes anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-CTLA4, anti-LAG1, y anti-OX40, agonistas de GITR, linfocitos T CAR y BiTE.

Los inhibidores de EGFR incluyen, de modo no taxativo, antagonistas de moléculas pequeñas, inhibidores de anticuerpos o ARNip o nucleótido antisentido específico. Inhibidores de anticuerpos útiles de EGFR incluyen cetuximab (Erbitux), panitumumab (Vectibix), zalutumumab, nimotuzumab y matuzumab. Los antagonistas de moléculas pequeñas de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib (Tarceva) y más recientemente, lapatinib (TykerB). Véanse, por ejemplo, Yan L, et. al., *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development*, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8, y Paez J G, et. al., *EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy*, Science 2004; 304(5676): 1497-500.

Los ejemplos no taxativos de inhibidores de EGFR de moléculas pequeñas incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en las siguientes publicaciones de patente y todos los solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos inhibidores de EGFR: solicitud de patente europea EP 520722 publicada el 30 de diciembre de 1992; solicitud de patente europea EP 566226 publicada el 20 de octubre de 1993; publicación internacional PCT WO 96/33980 publicada el 31 de octubre de 1996; patente estadounidense n.º 5 747 498 emitida el 5 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 96/30347 publicada el 3 de octubre de 1996; solicitud de patente europea EP 787772 publicada el 6 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30034 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/30044 publicada el 21 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 97/38994 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/49688 publicada el 31 de diciembre de 1997; solicitud de patente europea EP 837063 publicada el 22 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02434 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/38983 publicada el 23 de octubre de 1997; publicación internacional PCT WO 95/19774 publicada el 27 de julio de 1995;

publicación internacional PCT WO 95/19970 publicada el 27 de julio de 1995; publicación internacional PCT WO 97/13771 publicada el 17 de abril de 1997; publicación internacional PCT WO 98/02437 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/02438 publicada el 22 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32881 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud alemana DE 19629652 publicada el 29 de enero de 1998; publicación internacional PCT WO 98/33798 publicada el 6 de agosto de 1998; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 97/32880 publicada el 12 de setiembre de 1997; solicitud de patente europea EP 682027 publicada el 15 de noviembre de 1995; publicación internacional PCT WO 97/02266 publicada el 23 de enero de 197; publicación internacional PCT WO 97/27199 publicada el 31 de julio de 1997; publicación internacional PCT WO 98/07726 publicada el 26 de febrero de 1998; publicación internacional PCT WO 97/34895 publicada el 25 de setiembre de 1997; publicación internacional PCT WO 96/31510′ publicada el 10 de octubre de 1996; publicación internacional PCT WO 98/14449 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14450 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 98/14451 publicada el 9 de abril de 1998; publicación internacional PCT WO 95/09847 publicada el 13 de abril de 1995; publicación internacional PCT WO 97/19065 publicada el 29 de mayo de 1997; publicación internacional PCT WO 98/17662 publicada el 30 de abril de 1998; patente estadounidense n.º 5 789 427 emitida el 4 de agosto de 1998; patente estadounidense n.º 5 650 415 emitida el 22 de julio de 1997; patente estadounidense n.º 5 656 643 emitido el 12 de agosto de 1997; publicación internacional PCT WO 99/35146 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/35132 publicada el 15 de julio de 1999; publicación internacional PCT WO 99/07701 publicada el 18 de febrero de 1999 y publicación internacional PCT WO 92/20642 publicada el 26 de noviembre de 1992. Los ejemplos no limitativos adicionales de inhibidores de EGFR de molécula pequeña incluyen cualesquiera de los inhibidores de EGFR descritos en Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patentes 8(12):1599-1625.

Los inhibidores de EGFR con base en anticuerpos incluyen cualquier anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que puede obstruir de forma parcial o total la activación de EGFR mediante su ligando natural. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de EGFR de tipo anticuerpos incluyen los descritos en Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein y col., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15:59(8):1935-40; y Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243. Por lo tanto, el inhibidor de EGFR puede ser un anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 supra) o Mab C225 (n.º de acceso ATCC HB-8508) o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con especificidad de unión.

Los inhibidores de MEK incluyen, de modo no taxativo, CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 y PD-325901.

Los inhibidores de PI3K incluyen, de modo no taxativo, wortmanina, análogos de 17-hidroxiwortmanina descritos en WO 06/044453, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como GDC 0941 y descrita en las publicaciones PCT n.º WO 09/036 082 y WO 09/055 730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la publicación PCT n.º WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (descrito en la publicación PCT n.º WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona disponible de Axon Medchem), clorhidrato PI 103 (clorhidrato de 3-[4-(4-morfolinilpirido-[3′,2′:4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]fenol disponible de Axon Medchem), PIK 75 (clorhidrato de N′-[(1E)-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metileno]-N,2-dimetil-5-nitrobencenosulfono-hidrazida disponible de Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-dimetoxi-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]quinazolin-5-il)-nicotinamida disponible de Axon Medchem), bismesilato GDC-0941 (bismesilato de 2-(1H-indazol-4-il)-6-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4-morfolin-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina disponible de Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-ilideno]-tiazolidina-2,4-diona disponible de Axon Medchem) y TGX-221 (7-metil-2-(4-morfolinil)-9-[1-(fenilamino)etil]-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona disponible de Axon Medchem), XL-765 y XL-147. Otros inhibidores de PI3K incluyen demetoxiviridina, perifosina, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 y AEZS-136.

Los inhibidores de AKT incluyen, aunque no de forma limitativa, Akt-1-1 (inhibe Akt1) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.,* 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (inhibe Ak1 y 2) (Barnett et al. (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (por ejemplo, Jin et al. (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (por ejemplo, documento WO05011700); indol-3-carbinol y derivados del mismo (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 6 656 963; Sarkar y Li (2004) *J Nutr.* 134(Supl. 12), 3493S-3498S); perifosina (por ejemplo, interfiere con la localización de Akt en la membrana; Dasmahapatra et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); análogos del éter de fosfatidilinositol (por ejemplo, Gills y Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); y triciribina (identificador TCN o API-2 o NCI: NSC 154020; Yang et al. (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9).

Los inhibidores de TOR incluyen, de modo no taxativo, AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 que compiten con ATP, lo que incluye PI-103, PP242, PP30 y Torin 1. Otros inhibidores de TOR en potenciador FKBP12, rapamicinas y derivados de estos, lo que incluye: CCI-779 (temsirolimus), RAD001 (Everolimus; WO 9409010) y AP23573; análogos de rapamicina, por ejemplo, como se describe en WO 98/02441 y WO 01/14387, por ejemplo, AP23573, AP23464 o AP23841; 40-(2-

hidroxietil)rapamicina, 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina (también llamada CC1779), 40-epi-(tetrazolit)-rapamicina (también llamada ABT578), 32-desoxorapamicina, 16-pentiniloxi-32(S)-dihidrorapanicina y otros derivados descritos en WO 05005434; derivados descritos en la patente estadounidense n.º 5 258 389, documento WO 94/090101, documento WO 92/05179, patente estadounidense n.º 5 118 677, patente estadounidense n.º 5 118 678, patente estadounidense n.º 5 100 883, patente estadounidense n.º 5 151 413, patente estadounidense n.º 5 120 842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 y patente estadounidense n.º 5 256 790; derivados de rapamicina que contienen fósforo (por ejemplo, WO 05016252); derivados de 4H-1-benzopiran-4-ona (por ejemplo, solicitud provisional estadounidense n.º 60/528 340).

Las inmunoterapias incluyen, de modo no taxativo, agentes anti-PD-1, agentes anti-PDL-1, agentes anti-CTLA-4, agentes anti-LAG1 y agentes anti-OX40. Los anticuerpos ilustrativos anti-PD-1 y sus métodos de utilización se describen en Goldberg et al., *Blood* 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., *Clin. Cancer Res.* 13(6):1757-1761 (2007), y Korman et al., solicitud Internacional n.º PCT/JP2006/309606 (publicación núm. WO 2006/121168 A1), incluyen: Yervoy™ (ipilimumab) o Tremelimumab (to CTLA-4), galiximab (a B7.1), BMS-936558 (a PD-1), MK-3475 (a PD-1), AMP224 (a B7DC), BMS-936559 (a B7-H1), MPDL3280A (a B7-H1), MEDI-570 (a ICOS), AMG557 (a B7H2), MGA271 (a B7H3), IMP321 (a LAG-3), BMS-663513 (a CD137), PF-05082566 (a CD137), CDX-1127 (a CD27), anti-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (a OX40L), Atacicept (a TACI), CP-870893 (a CD40), Lucatumumab (a CD40), Dacetuzumab (a CD40), Muromonab-CD3 (a CD3), Ipilumumab (a CTLA-4). Las inmunoterapias también incluyen linfocitos T con modificaciones genéticas (por ejemplo, células CAR-T) y anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, BiTE).

Los agomistas de GITR incluyen, de modo no taxativo, proteínas de fusión de GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tales como una proteína de fusión GITR descrita en la patente estadounidense n.º 6 111 090box.c, patente europea n.º: 090505B1, patente estadounidense n.º 8 586 023, publicaciones PCT n.º: WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7 025 962, patente europea n.º: 1947183B1, patente estadounidense n.º 7 812 135, patente estadounidense n.º 8 388 967, patente estadounidense n.º 8 591 886, patente europea n.º: EP 1866339, publicación PCT n.º: WO 2011/028683, publicación PCT n.º: WO 2013/039954, publicación PCT n.º: WO2005/007190, publicación PCT n.º: WO 2007/133822, publicación PCT n.º: WO2005/055808, publicación PCT n.º: WO 99/40196, publicación PCT n.º: WO 2001/03720, publicación PCT n.º: WO99/20758, publicación PCT n.º: WO2006/083289, publicación PCT n.º: WO 2005/115451, patente estadounidense n.º 7 618 632 y publicación PCT n.º: WO 2011/051726.

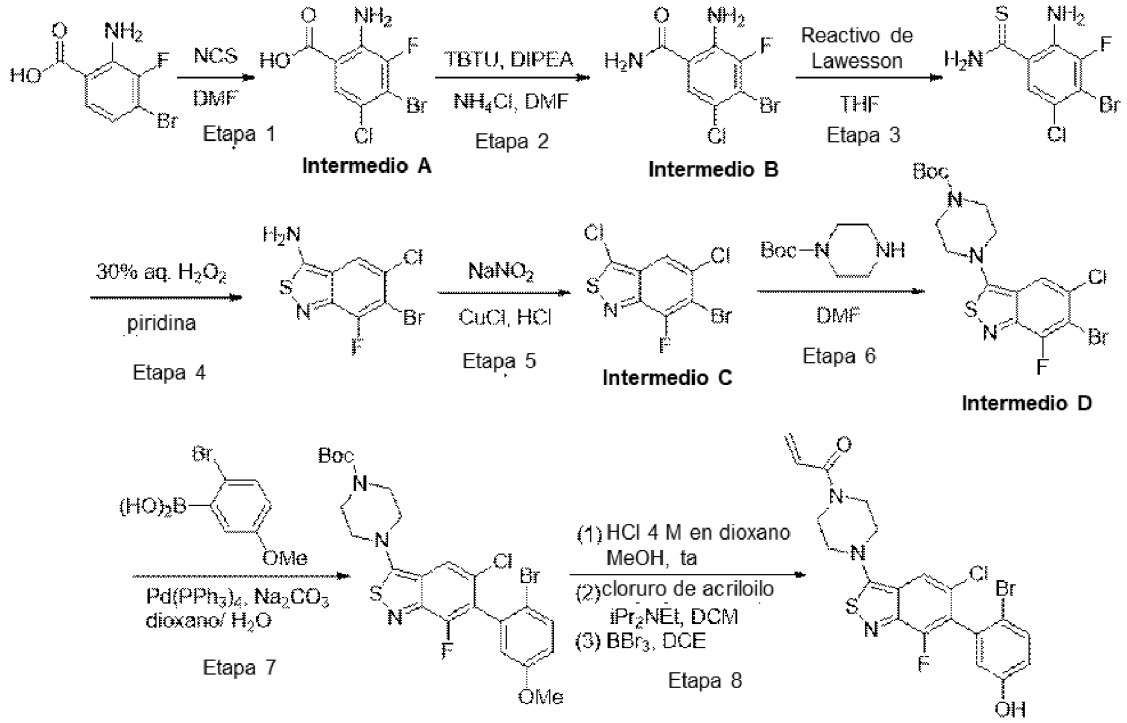
Los compuestos descritos en la presente se pueden usar junto con los agentes divulgados en la presente o con otros agentes adecuados, dependiendo de la dolencia que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el o los compuestos de la descripción se administrarán de forma conjunta con otros agentes como se describió anteriormente. Cuando se usan en terapias combinadas, los compuestos descritos en la presente se administran con el segundo agente de forma simultánea o separada. La administración combinada puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Es decir, un compuesto descrito en la presente y cualquiera de los agentes descritos anteriormente pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. De forma alternativa, un compuesto de la presente descripción y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar de forma simultánea, de forma que ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente descripción se puede administrar seguido de cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En algunas realizaciones del protocolo de administración separada, un compuesto de la presente descripción y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar con unos minutos de diferencia, con unas horas de diferencia o con unos días de diferencia.

Debido a que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que se pueden administrar de forma separada, la divulgación se refiere adicionalmente a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes; un compuesto de la presente invención, y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas como una botella dividida o un sobre de aluminio con divisiones. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes individuales. La forma de kit es particularmente favorable cuando los componentes individuales se administran preferentemente en distintas formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el profesional de la salud tratante desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Ejemplos

Método 1

Ejemplo de referencia 1-1: 1-(4-(6-(2-bromo-5-hidroxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: Ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (Intermedio A). Una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (3,91 g, 16,71 mmol, Apollo Scientific Ltd., Stockport, Reino Unido) y N-clorosuccinimida (1,36 ml, 16,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (33 ml) se agitó a 70 °C durante 20 h. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se añadió agua con hielo (40 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se secó con agua, y se secó al vacío para dar ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,48-7,23 (2H, s a). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -119,70 (1F, s). m/z (ESI, +va) 270,0 (M+H)+.

Etapa 2: 2-Amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzamida (Intermedio B). Cloruro de amonio (1,10 g, 20,6 mmol) y diisopropiletilamina (5,13 ml, 29,5 mmol) se añadieron secuencialmente a una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (**Intermedio A**, 3,96 g, 14,7 mmol) y TBTU (4,97 g, 15,5 mmol, Advanced ChemTech, Louisville, KY, EE.UU.) en N,N-dimetilformamida (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a continuación a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 15 min. El precipitado resultante se recogió por filtración, se secó con agua, y se secó al vacío para dar 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzamida. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,03 (1H, s a), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, s a), 6,86 (2H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -120,79 (1F, s). m/z (ESI, +va) 268,9 (M+H)+.

Etapa 3: 2-Amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzotioamida Se agregó reactivo de Lawesson (2,81 g, 6,95 mmol) a 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzamida (Intermedio B, 3,10 g, 11,59 mmol) en THF (77 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con HCl 2 M (50 ml), solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto orgánico se secó a continuación con Na_2SO_4, se recogió por filtración, y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-3 % MeOH en DCM) proporcionó 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzotioamida: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,93-10,15 (1H, m), 9,63 (1H, s a), 7,28 (1H, d, J = 1,96 Hz), 6,34 (2H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -119,52 (1F, s). m/z (ESI, +va) 284,8 (M+H)+.

Etapa 4: 6-Bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-amina Se añadió peróxido de hidrógeno (30 % en peso en agua, 2,93 ml, 28,7 mmol) gota a gota a una solución enfriada en hielo de 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzotioamida (2,71 g, 9,55 mmol) en piridina (32 ml), y la mezcla resultante se dejó posteriormente calentar a ta y se agitó durante 24 h. Se añadió a (50 ml), y el sólido precipitado se recogió por filtración, se secó con agua, y se secó al vacío para dar 6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-amina: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,12-8,26 (2H, m), 7,95-8,06 (1H, m). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -114,32 (1F, s). m/z (ESI, +va) 283,0 (M+H)+.

Etapa 5: 6-Bromo-3,5-dicloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol (Intermedio C) A una mezcla enfriada en hielo de 6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-amina (2,47 g, 8,78 mmol), agua (12 ml), y ácido clorhídrico concentrado (37 % en peso, 12 ml, 395 mmol) se añadió lentamente una solución de nitrito de sodio (0,788 g, 11,4 mmol) en agua (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2,5 horas y luego se agregó una mezcla de cloruro de cobre (I) (1,39 g, 14,1 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (37 % en peso, 12 ml, 395 mmol) a 0 °C. Luego, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante 20 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío. Se absorbió el material recolectado (3:1) en DCM:MeOH (200 ml) y se lavó de forma secuencial con agua (200 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó a continuación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-20 % EtOAc en heptano) produjo 6-bromo-3,5-dicloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,99 (1H, d, J = 1,57 Hz). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -111,48 (1F, s). m/z (ESI, +va) 425,0 (M+H)+.

Etapa 6: 4-(6-Bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc butilo (Intermedio D) Una mezcla de 6-bromo-3,5-dicloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol (Intermedio C, 150 mg, 0,497 mmol) y 1-Boc-piperazina (204 mg, 1,09 mmol) in N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se adsorbió a continuación sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-20 % EtOAc en heptano para proporcionar 4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-d) δ 7,60 (1H, d, J = 1,56 Hz), 3,68-3,79 (4H, m), 3,40-3,51 (4H, m), 1,26 (9H, s). m/z (ESI, +va) 451,8 (M+H)+.

Etapa 7: 4-(6-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo Una mezcla de 4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio D, 111 mg, 0,247 mmol), ácido 2-bromo-5-metoxibencenoborónico (0,114 ml, 0,494 mmol), carbonato de sodio (0,041 ml, 0,988 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (14,3 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) se calentó a 90 °C durante 21 h. La mezcla de reacción después se concentró al vacío, se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-20 % (3:1) EtOAc/EtOH en heptano) para suministrar 4-(6-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: m/z (ESI, +va) 558,1 $(M+H)^+$.

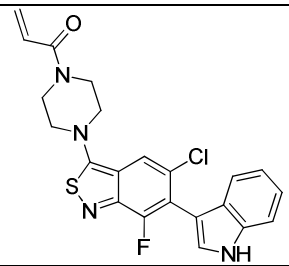
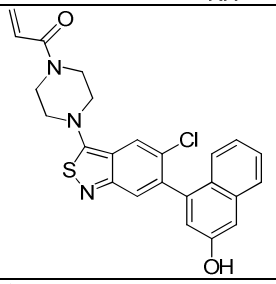
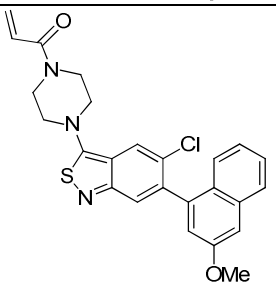
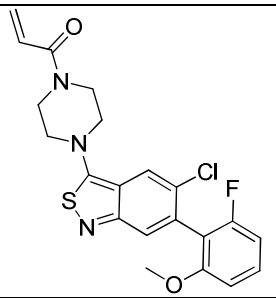
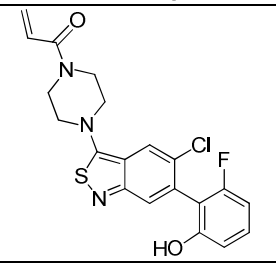
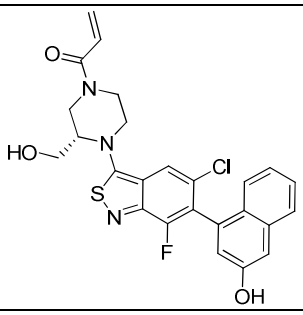
Etapa 8: 1-(4-(6-(2-bromo-5-hidroxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona Se añadió cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 2,0 ml, 8,0 mmol) a una mezcla de 4-(6-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 0,192 mmol) y metanol (2,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío después para dar 6-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-cloro-7-fluoro-3-(piperazin-1-il)benzo[c]isotiazol: m/z (ESI, +va) 458,0 $(M+1)^+$.

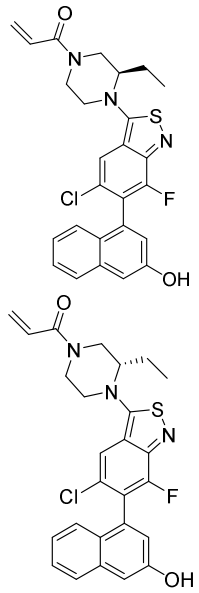
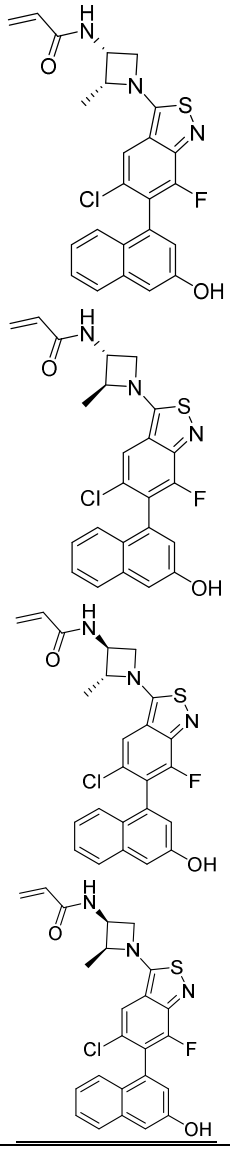
A este material (88 mg) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,578 mmol) en diclorometano (2 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Cloruro de ariloilo (0,26 M en DCM, 0,75 ml, 0,19 mmol) se añadió a lo anterior, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-(6-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: m/z (ESI, +va) 512,0 $(M+H)^+$.

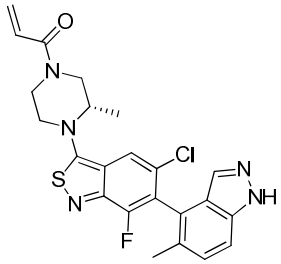
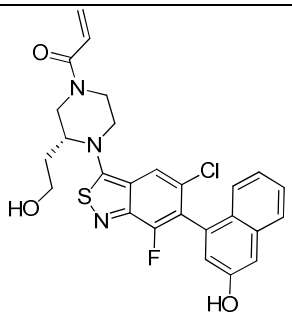
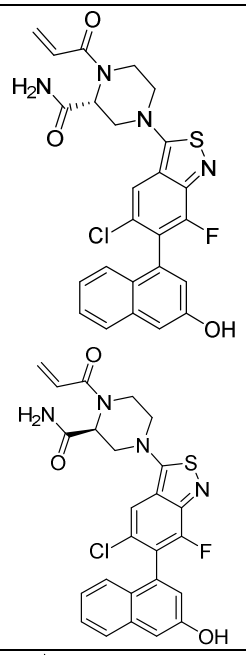
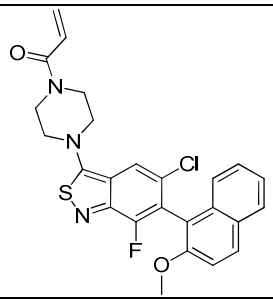
En el caso de compuestos sin un grupo de protección de metiléter, el material en bruto se purificó en esta etapa. En el caso de compuestos con múltiples grupos de protección de metiléter, el material en bruto se utilizó en la transformación siguiente sin purificación.

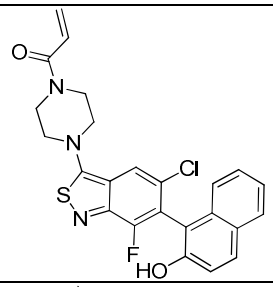
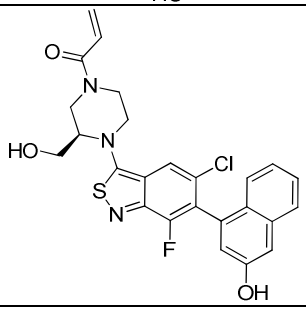
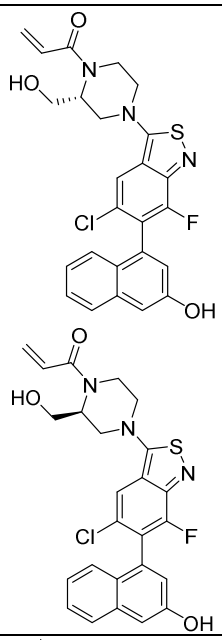
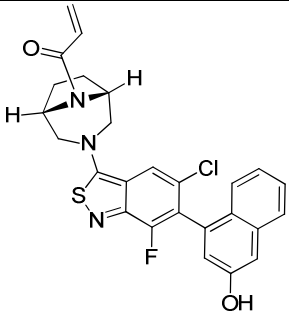
Se absorbió la 1-(4-(6-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de tribromuro de boro (1,0 M en hexanos, 0,97 ml, 0,97 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, se agregó la mezcla de reacción a bicarbonato de sodio acuoso saturado (2,0 ml) y se extrajo (2:1) con DCM/MeOH (10 ml). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-3 % MeOH en DCM) produjo 1-(4-(6-(2-bromo-5-hidroxifenil)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,94 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 3,87 (d a, J = 19,5 Hz, 4H), 3,63 (t a, J = 5,1 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -124,16 (1F, s). m/z (ESI, +va) 498,0 (M+H)+

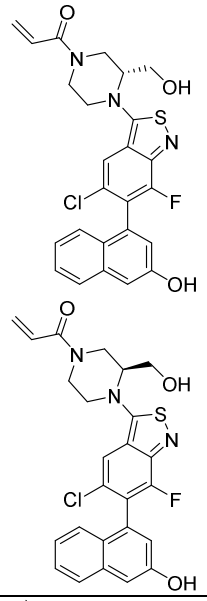
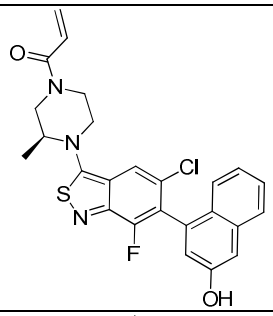
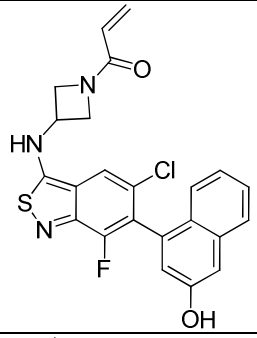
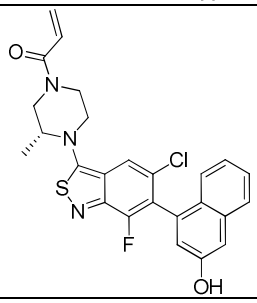
Tabla 1(a): Los compuestos de referencia 1-2 a 1-28 se prepararon conforme al procedimiento descrito en las etapas 1-8 del método 1 anterior de la siguiente forma:

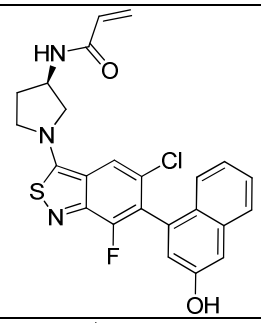
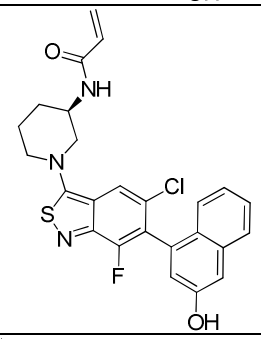
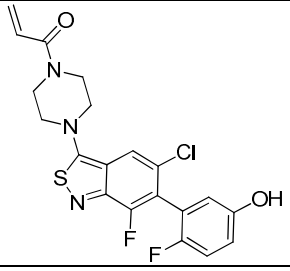
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
1-2		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(1H-indol-3-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir etapa 8-3	Etapa 7: ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-1h-indol-3-il)borónico (Combi-blocks Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-3		1-(4-(5-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,1-benzotiazol -3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir etapa 8-3	Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico, Cs_2CO_3, 100 °C, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-4		1-(4-(5-cloro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico, Cs_2CO_3, 100 °C, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-5		1-(4-(5-cloro-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 7: ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico, Cs_2CO_3, 100 °C, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-6		1-(4-(5-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 7: ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico, Cs_2CO_3, 100 °C, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-7		1-((3R)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: (3R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(hidroximetil)piperazina (Synthonix Inc., Wake Forest, NC, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
1-8		1-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-etil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: 3-etilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Accel Pharmtech LLC, East Brunswick, NJ, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-9		N-(1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2-metil-3-azetidinil)-2-propenamida	-	Etapa 6: (2-metilazetidin-3-il)carbamato de terc-butilo (PharmaBlock, Nanjing, China), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
1-10		1-((3S)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir etapa 8-3	Etapa 6: (S)-4-n-boc-2-metil piperazina (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, EE.UU.), Etapa 7: 4-borono-5-metil-1h-indazol (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-11		1-((3S)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: (S)-3-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Activate Scientific GmbH, Prien, Alemania), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-12		4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-(2-propenoil)-2-piperazinacarboxamida	-	Etapa 6: piperazina-2-carboxamida (Enamine, Kiev, Ucrania), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-13		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(2-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir etapa 8-3	Etapa 7: ácido (2-metoxinaftalen-1-il)borónico, Cs_2CO_3, 100 °C, Etapa 8-1: TFA/DCM

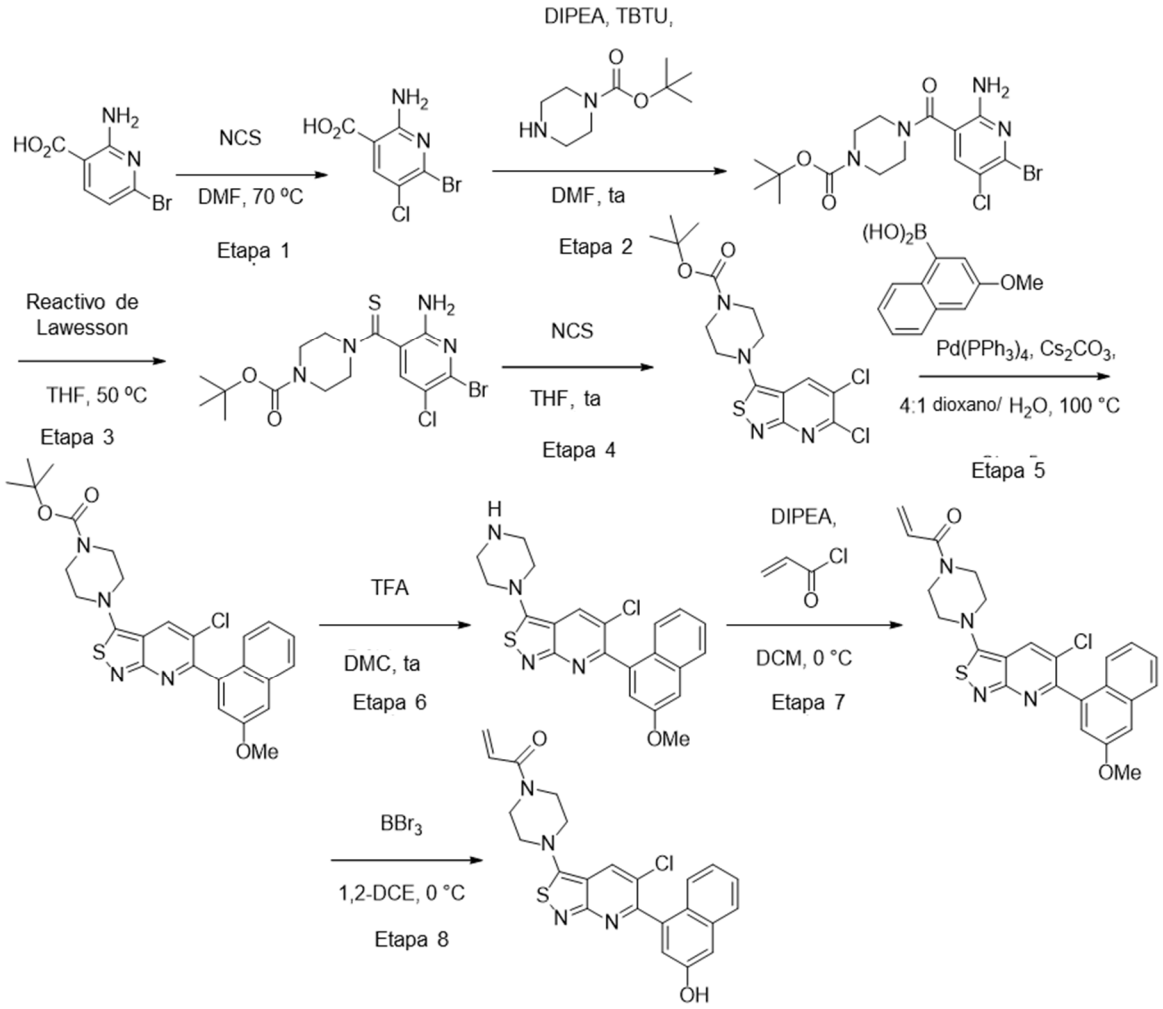
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
1-14		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(2-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 7: ácido (2-metoxinaftalen-1-il)borónico, Cs_2CO_3, 100 °C, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-15		1-((3S)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: (3S)-1-boc-3-(hidroximetil)-piperazina (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-16		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2-(hidroximetil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo, Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico, Etapa 8-1: TFA/DCM
1-17		1-((1R,5S)-3-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: 8-boc-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano (Chem-Impex International, Inc. Wood Dale, IL, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
1-18		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: 4-n-boc-2-hidroximetilpiperazina (AstaTech, Inc., Bristol, PA, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-19		1-((3S)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	--	Etapa 6: (S)-4-n-boc-2-metil piperazina (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-20		1-(3-((5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)amino)-1-azetidinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: 1-boc-3-aminoazetidina (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-21		1-((3R)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 6: (R)-4-n-boc-2-metil-piperazina (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
1-22		N-((3R)-1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-pirrolidinil)-2-propenamida		Etapa 6: (3R)-(-)-3-terc-butoxicarbonilamino pirrolidina (Oakwood Products, Inc. Estill, SC, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-23		N-((3R)-1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-piperidinil)-2-propenamida		Etapa 6: (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM
1-28		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(2-fluoro-5-hidroxifenil)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona		Etapa 7: ácido (2-fluoro-5-metoxifenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU), K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, 100 °C Etapa 8-1: TFA/DCM

Método 2

Ejemplo de referencia 2-1: 1-(4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: Ácido 2-amino-6-bromo-5-cloronicotínico. *N*-Clorosuccinimida (2,78 g, 20,8 mmol) se añadió a una solución de ácido 2-amino-6-bromonicotínico (4,51 g, 20,8 mmol, Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.) in DMF (75 ml), y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2,5 h. A continuación se detuvo el calentamiento, y la agitación continuó durante 16 h. La mezcla de reacción posteriormente se vertió en agua enfriada con hielo. Una vez que se derritió el hielo, se filtró la suspensión resultante a través de un embudo de vidrio sinterizado. Los sólidos recogidos se secaron al aire, lo que proporcionó el ácido 2-amino-6-bromo-5-cloronicotínico: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (s a, 2H). *m/z* (ESI, +va) 250,9 (M+H)+.

Etapa 2: 4-(2-amino-6-bromo-5-cloronicotinoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se agregó TBTU (1,93 g, 6,0 mmol) a una solución de ácido 2-amino-6-bromo-5-cloronicotínico (1,12 g, 4,5 mmol) en DMF (14 ml). Luego de 5 minutos, se trató la reacción secuencialmente con 1-Boc-piperazina (912 mg, 4,9 mmol) y DIPEA (2,33 ml, 13,4 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 25 h, se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (75 ml), y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (2 veces), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 7 % MeOH en DCM) proporcionó 4-(2-amino-6-bromo-5-cloronicotinoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 3,33 (s, 8H), 1,40 (s, 9H). *m/z* (ESI, +va) 419,0 (M+H)+.

Etapa 3: 4-(2-amino-6-bromo-5-cloropiridina-3-carbonotioil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadió reactivo de Lawesson (353 mg, 0,87 mmol) a una solución de 4-(2-amino-6-bromo-5-cloronicotinoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (610 mg, 1,45 mmol) en THF (7,5 ml), y la solución resultante se agitó a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó después enfriar a ta y posteriormente se trató con agua (10 ml) y solución acuosa de HCl 1 N (4 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 veces) y los extractos combinados se secaron en sulfato de

sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-6 % MeOH en DCM) proporcionó 4-(2-amino-6-bromo-5-cloropiridina-3-carbonotioil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,47 (s, 1H), 6,58 (s a, 2H), 4,30 (ddd, *J* = 13,3, 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 1,41 (s, 9H). *m/z* (ESI, +va) 434,9 (M+H)+.

Etapa 4: 4-(5,6-dicloroisotiazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. NCS (116 mg, 0,87 mmol) se añadió a una solución de 4-(2-amino-6-bromo-5-cloropiridina-3-carbonotioil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (343 mg, 0,79 mmol) en THF (8 ml), y la solución resultante se agitó a ta durante 20 min. Una mezcla de agua (10 ml) y una solución acuosa de sulfito sódico 1 M (5 ml) se añadió a continuación, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2×). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 4 % MeOH en DCM) proporcionó *4-(5,6-dicloroisotiazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo*: ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,10 (s, 1H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H). *m/z* (ESI, +va) 389,0 (M+H)+.

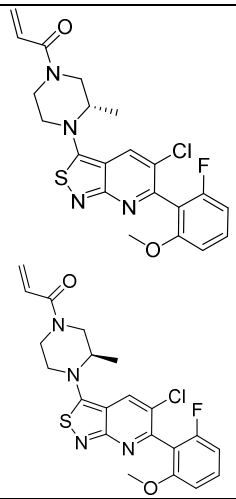
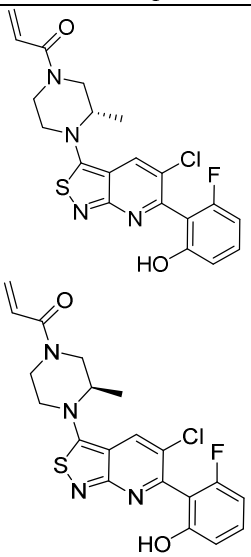
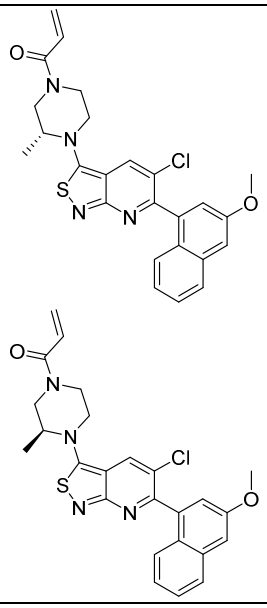
Etapa 5: 4-(5-Cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de *4-(5,6-dicloroisotiazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (154 mg, 0,36 mmol)*, ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico ácido (287 mg, 1,42 mmol), y carbonato de cesio (463 mg, 1,42 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se purgó con argón antes de añadir tetraquis(trifenilfosfina)paladio (41 mg, 0,04 mmol). Se burbujeó nuevamente la mezcla de reacción con argón y se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 25 horas. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con salmuera (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-3,5 % MeOH en DCM) proporcionó 4-(5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: *m/z* (ESI, +va) 511,1 (M+H)+.

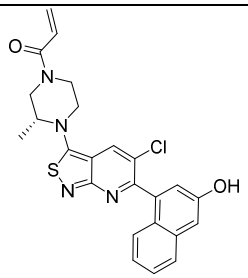
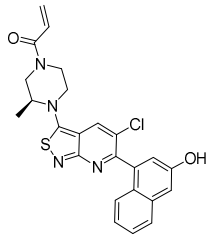
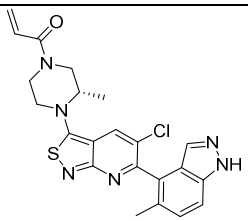
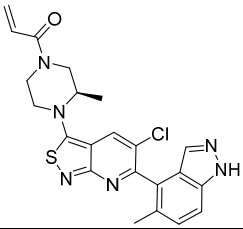
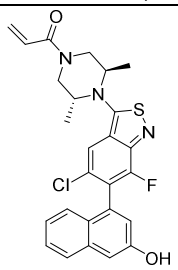
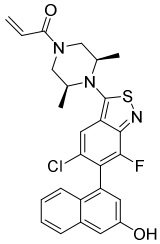
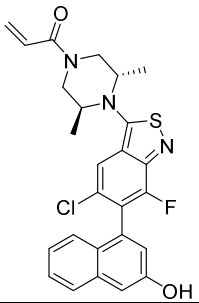
Etapa 6: 5-Cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridinina. Se añadió ácido trifluoroacético (560 µl, 7,6 mmol) a una solución de 4-(5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (155 mg, 0,30 mmol) en DCM (6 ml), y la solución resultante se agitó a ta durante 2,3 h, después se concentró a vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-25 % MeOH en DCM) suministró 5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridina en forma de sal de TFA: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,78 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,83 (m, 4H), 3,35-3,43 (m, 4H). *m/z* (ESI, +va) 411,0 (M+H)+.

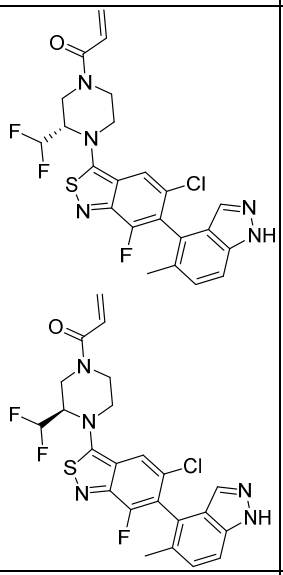
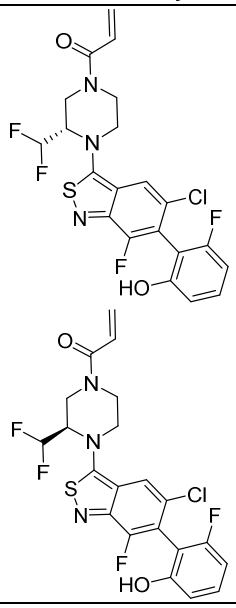
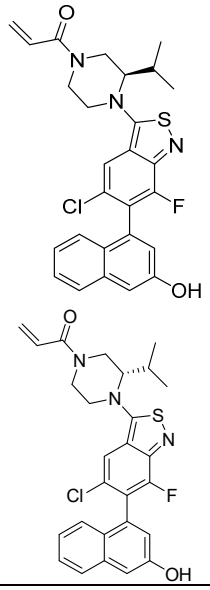
Etapa 7: 1-(4-(5-Cloro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. A una suspensión enfriada en hielo de 5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridina (sal de TFA; 100 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron secuencialmente DIPEA (100 µl, 0,57 mmol) y cloruro de acriloilo (23 µl, 0,29 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 70 min, y se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 veces) y los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 7 % MeOH en DCM) proporcionó 1-(4-(5-cloro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,73 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,7, 10,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 4H). *m/z* (ESI, +va) 465,0 $(M+H)^+$.

Etapa 8: 1-(4-(5-Cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Se añadió tribromuro de bromo (1,0 M en hexanos, 400 µl, 0,40 mmol) (gota a gota) a una solución enfriada en hielo de 1-(4-(5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)isotiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (37,3 mg, 0,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2,3 h. A continuación se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml), y la mezcla resultante se extrajo con (4:1) DCM:MeOH (2×). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-6 % MeOH en DCM) proporcionó 1-(4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,97 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H). *m/z* (ESI, +va) 451,0 (M+H)+.

Tabla 2: Los compuestos de referencia 2-2 a 2-6 se prepararon según el procedimiento descrito en el Método 2, Etapas 1-8, anterior de la siguiente forma:

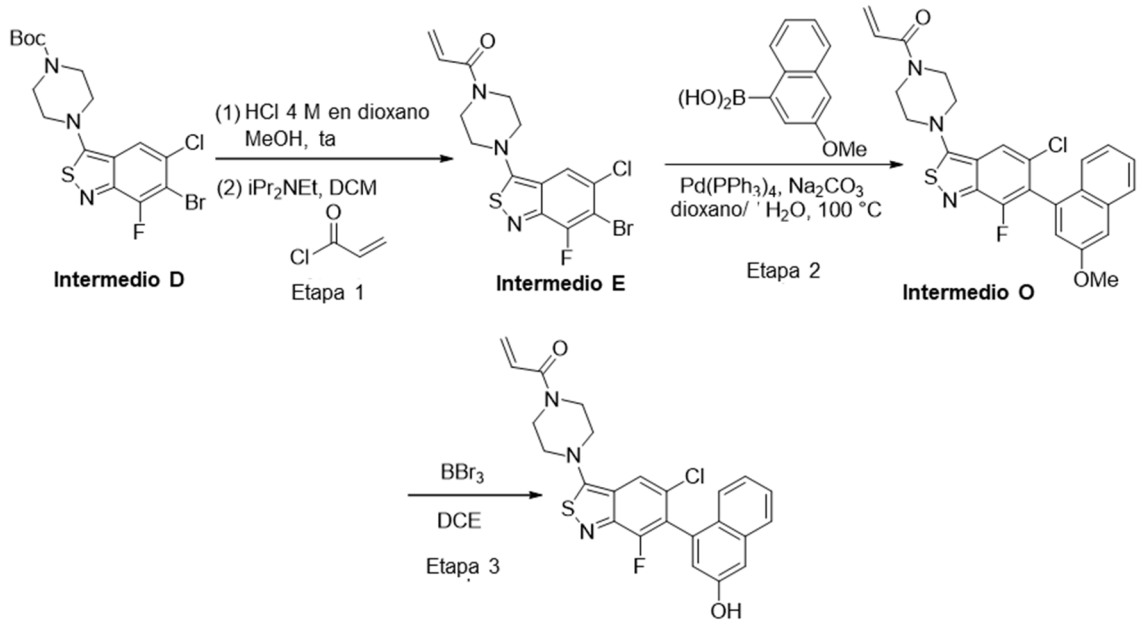
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivos
2-2		1-(4-(5-cloro-6-(2-fluoro-6-metoxifenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 8	Etapa 2: 1-Boc-3-metilpiperazina (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 4: *N*-bromosuccinimida, Etapa 5: ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico
2-3		1-(4-(5-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: 1-Boc-3-metilpiperazina (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 4: *N*-bromosuccinimida, Etapa 5: ácido 2-fluoro-6-metoxifenilborónico
2-4		1-(4-(5-cloro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 8	Etapa 2: 1-Boc-3-metilpiperazina (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 4: *N*-bromosuccinimida

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivos
2-5	 	1-(4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: 1-Boc-3-metilpiperazina (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 4: *N*-bromosuccinimia
2-6	 	1-(4-(5-cloro-6-(5-metil-1*H*-indazol-4-il)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 8	Etapa 2: 1-Boc-3-metilpiperazina (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 4: *N*-bromosuccinimida, Etapa 5: 4-borono-5-metil-1h-indazol (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.)
2-7	  	1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3,5-dimetil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 1: Ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Reino Unido), Etapa 2: 1-boc-3,5-dimetilpiperazina (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivos
2-8		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(difluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 1: Ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Reino Unido), Etapa 2: 3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Enamine, Kiev, Ucrania), Etapa 7: ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (Combi-Blocks, Inc.), Etapa 8-1: TFA/DCM
2-9		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(difluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Etapa 8-3 realizada antes de las etapas 8-2	Etapa 1: Ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Reino Unido), Etapa 2: 3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Enamine, Kiev, Ucrania), Etapa 7: Ácido 2-fluoro-6-metoxi-fenilborónico (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU), Etapa 8-1: TFA/DCM
2-10		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(2-propanil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 1: Ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (Apollo Scientific Ltd., Stockport, Reino Unido), Etapa 2: 1-boc-3-isopropil-piperazina (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 7: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), Etapa 8-1: TFA/DCM

Método 3

Ejemplo de referencia 3-1: 1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

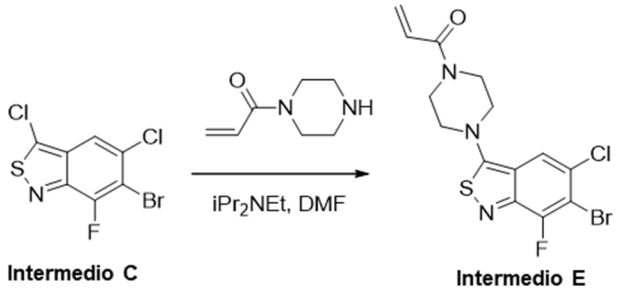


Etapa 1: 1-(4-(6-Bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Cloruro de acriloílo 0,2 M en DCM (1,240 ml, 0,248 mmol) se añadió a una solución enfriada en hielo de 6-bromo-5-cloro-7-fluoro-3-(piperazin-1-il)benzo[c]isotiazol (Intermedio D, 87 mg, 0,248 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,129 ml, 0,744 mmol) en diclorometano (2,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se sonicó en MeOH (2 ml). El sólido suspendido se recogió por filtración, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,13 (1H, d, *J* = 1,56 Hz), 6,84 (1H, dd, *J* = 10,47, 16,73 Hz), 6,17 (1H, dd, *J* = 2,35, 16,63 Hz), 5,66-5,82 (1H, m), 3,73-3,93 (4H, m), 3,55-3,67 (4H, m). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -113,39 (s, ^{1}F). *m/z* (ESI, +va) 405,8 (M+H)+.

Etapa 2: 1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermedio E). Una mezcla de 1-(4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermedio D, 79 mg, 0,20 mmol), ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (47,3 mg, 0,234 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (22,5 mg, 0,020 mmol) y carbonato de sodio (83 mg, 0,78 mmol) en agua (0,500 ml) y 1,4-dioxano (2,0 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se adsorbió después sobre gel de sílice y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0-3 % MeOH en DCM) para dar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il) piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: *m/z* (ESI, +va) 482,0 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agregó tribromuro de boro (1,0 M en hexanos, 0,664 ml, 0,664 mmol) a una solución helada de 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (64 mg, 0,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Entonces, se agregó la mezcla de reacción a bicarbonato de sodio acuoso saturado (2,0 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM:MeOH (2:1, 10 ml). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-3 % MeOH en DCM) produjo 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, *J* = 8,41 Hz), 7,43 (1H, ddd, *J* = 1,96, 6,11, 8,17 Hz), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 2,35 Hz), 6,87 (1H, dd, *J* = 10,47, 16,73 Hz), 6,19 (1H, dd, *J* = 2,25, 16,73 Hz), 5,77 (1H, dd, *J* = 2,25, 10,47 Hz), 3,88 (4H, *d* a, *J* = 19,56 Hz), 3,61-3,72 (4H, m). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -123,78 (s, ^{1}F). *m/z* (ESI, +va) 468,0 (M+H)+.

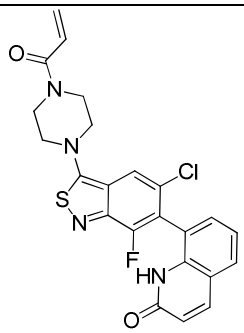
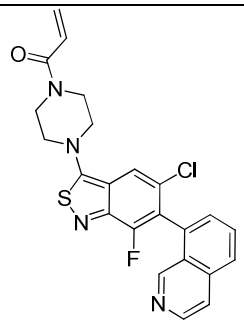
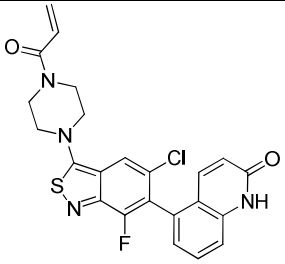
Síntesis alternativa del intermedio E

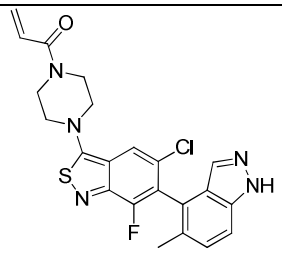
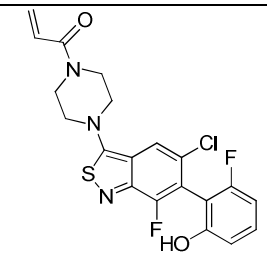
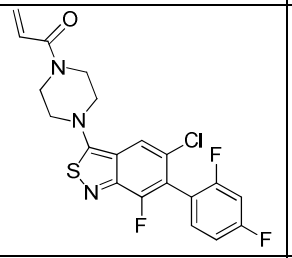
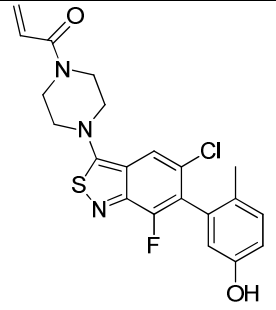
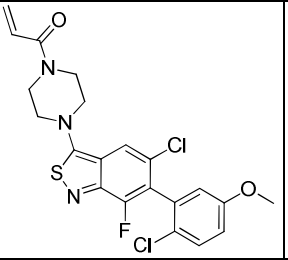
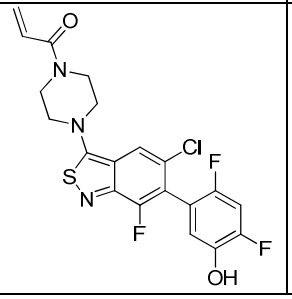


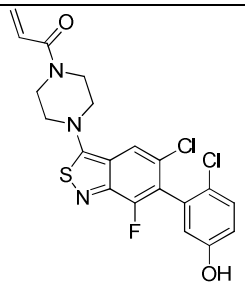
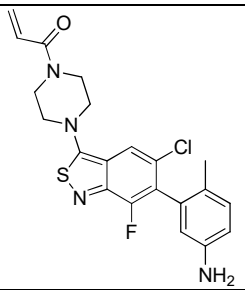
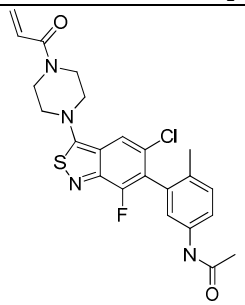
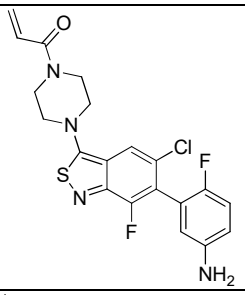
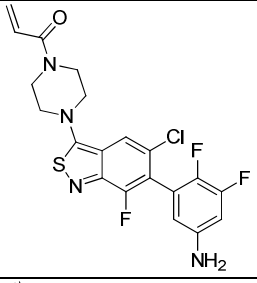
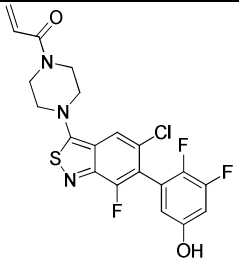
Intermedio C **Intermedio E**

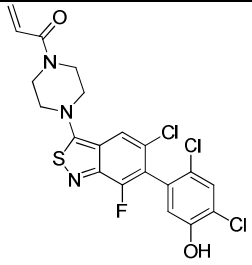
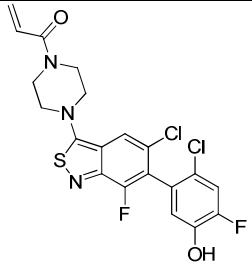
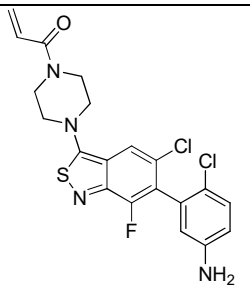
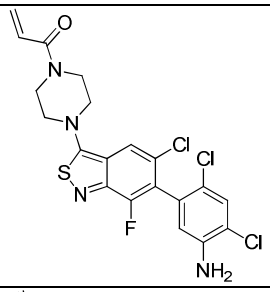
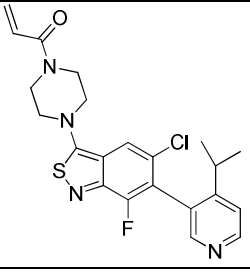
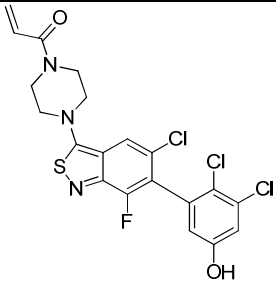
1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c] isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermedio E, síntesis alternativa): A una solución de 6-bromo-3,5-dicloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol (Intermedio C, 715 mg, 2,37 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,6 ml) se añadió secuencialmente una solución de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (961 mg, 2,61 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.) en *N*,*N*-dimetilformamida (5,6 ml) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,243 ml, 7,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 50 °C durante 22 horas. Luego de que se enfriara a temperatura ambiente, se agregó la mezcla de reacción a agua helada (10 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido recogido se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante filtración (gel de sílice, MeOH 0-3 % en DCM) para producir 1-(4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.

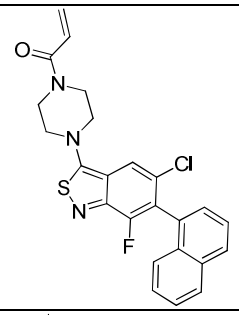
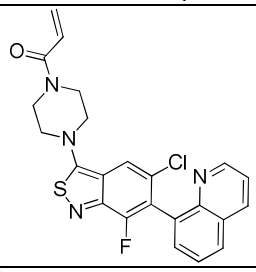
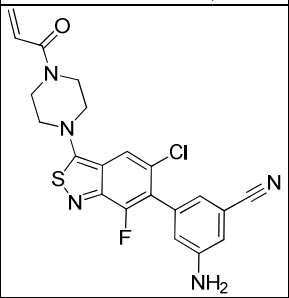
Tabla 3: Los compuestos de referencia 3-2 a 3-24 se prepararon según el procedimiento descrito en el Método 3, Etapas 1-3, anterior de la siguiente forma:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
3-2		8-(5-cloro-7-fluoro-3-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2,1-benzotiazol-6-il)-2(1H)-quinolinona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2(1H)-ona (Chem Shuttle, Hayward, CA, EE.UU.), S-Phos Pd G3, aq. K_2CO_3, 1,4-dioxano
3-3		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(8-isoquinolinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: 8-boronoisoquinolina (Frontier Scientific, Inc. Logan, UT, EE.UU.)
3-4		5-(5-cloro-7-fluoro-3-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2,1-benzotiazol-6-il)-2(1H)-quinolinona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2(1h)-ona (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
3-5		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: 4-borono-5-metil-1h-indazol (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.)
3-6		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido 2-fluoro-6-metoxi-fenilborónico (Accela ChemBio Inc. San Diego, CA, EE.UU).
3-7		1-(4-(5-cloro-6-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido (2,4-difluorofenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-8		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-2-metilfenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido (5-hidroxi-2-metilfenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-9		1-(4-(5-cloro-6-(2-cloro-5-metoxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido 2-cloro-5-metoxifenil borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-10		1-(4-(5-cloro-6-(2,4-difluoro-5-hidroxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido 1-borónico-2,4-difluoro-5-metoxi-benceno (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)

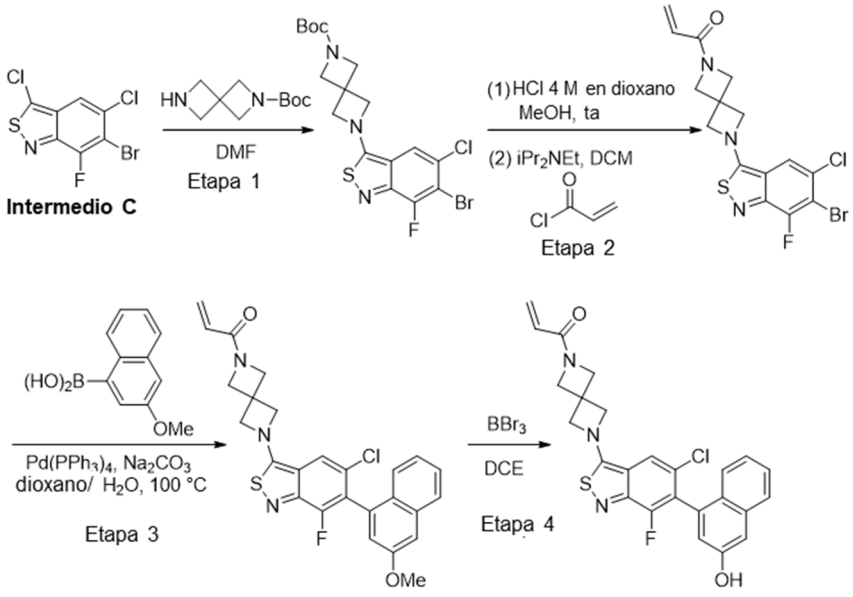
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
3-11		1-(4-(5-cloro-6-(2-cloro-5-hidroxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido 2-cloro-5-metoxifenil borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-12		1-(4-(6-(5-amino-2-metilfenil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido (5-amino-2-metilfenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-13		N-(3-(5-cloro-7-fluoro-3-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2,1-benzotiazol-6-il)-4-metilfenil)acetamida	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido [5-(acetilamino)-2-metilfenil]borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-14		1-(4-(6-(5-amino-2-fluorofenil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido 2-fluoro-5-aminofenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-15		1-(4-(6-(5-amino-2,3-difluorofenil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: 3-borono-4,5-difluoroanilina (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-16		1-(4-(5-cloro-6-(2,3-difluoro-5-hidroxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido 2,3-difluoro-5-metoxifenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
3-17		1-(4-(5-cloro-6-(2,4-dicloro-5-hidroxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido (2,4-dicloro-5-metoxifenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-18		1-(4-(5-cloro-6-(2-cloro-4-fluoro-5-hidroxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido (2-cloro-4-fluoro-5-metoxifenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-19		1-(4-(6-(5-amino-2-clorofenil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: clorhidrato de ácido (5-amino-2-clorofenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-20		1-(4-(6-(5-amino-2,4-diclorofenil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: Ácido (5-amino-2,4-diclorofenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
3-21		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(4-(2-propanil)-3-piridinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 2: Ácido (4-isopropilpiridin-3-il)borónico (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, EE.UU.).
3-22		1-(4-(5-cloro-6-(2,3-dicloro-5-hidroxifenil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 2: 2-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano; (Anisyn Inc., Kalamazoo, MI, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
3-23		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(naftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 1-1: TFA/DCM Etapa 2: Ácido (1-naftalil)borónico, Cs_2CO_3, 80 °C
3-24		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(quinolin-8-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	Omitir la etapa 3	Etapa 1-1: TFA/DCM Etapa 2: Ácido 8-quinolinaborónico (Frontier Scientific Inc., Logan UT, EE.UU.), Cs_2CO_3, 80 °C
3-25		3-amino-5-(5-cloro-7-fluoro-3-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2,1-benzotiazol-6-il)benzonitrilo	Omitir la etapa 3	Etapa 1-1: TFA/DCM Etapa 2: Ácido (3-amino-5-cianofenill)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), S-Phos Pd G3, K_2CO_3, 100 °C

Método 4

Ejemplo de referencia 4-1: 1-(6-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona.



Etapa 1: 6-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 6-bromo-3,5-dicloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol (Intermedio C, 169 mg, 0,562 mmol) y 2-Boc-2,6-diazaspiro[3.3]heptano (212 mg, 1,07 mmol, AstaTech, Inc., Bristol, PA, EE.UU.) en DMF (3,5 ml) se agitó a ta durante 5 h. Se añadió agua con hielo (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. El precipitado

resultante se recogió por filtración, se secó con agua, y se secó al vacío para proporcionar 6-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,52-7,74 (1H, m), 4,55 (4H, s), 4,09 (4H, s), 1,38 (9 H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -113,55 (1F, s). *m/z* (ESI, +va) 464,0 (M+1).

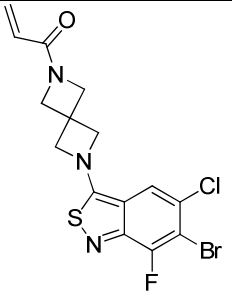
Etapa 2: 1-(6-(6-Bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona. Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5,0 ml, 20 mmol) a 6-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (249 mg, 0,538 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proveer 6-bromo-5-cloro-7-fluoro-3-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)benzo[c]isotiazol: *m/z* (ESI, +va) 363,8 $(M+1)^+$.

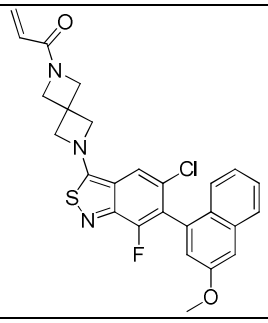
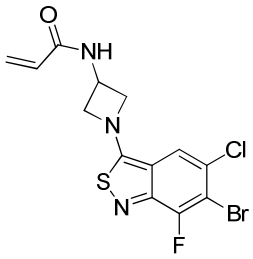
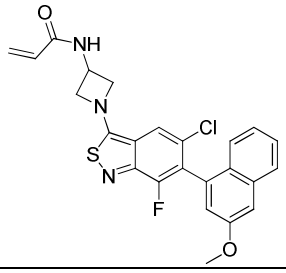
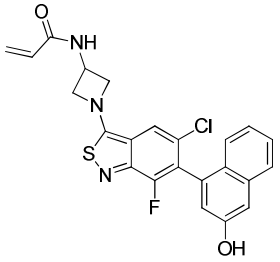
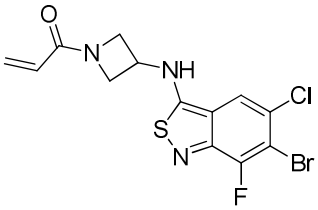
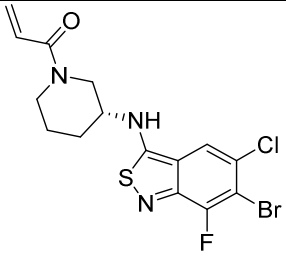
A este material se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,281 ml, 1,61 mmol) en diclorometano (3,0 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió cloruro de acriloílo (0,2 M en DCM, 2,69 ml, 0,538 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró después al vacío, y el residuo se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0-10 % (3:1) EtOAc/EtOH en DCM) para proporcionar 1-(6-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,65 (1H, d, *J* = 1,4 Hz), 6,25 - 6,36 (1H, m), 6,10 (1H, dd, *J* = 17,0, 2,3 Hz), 5,64 - 5,72 (1H, m), 4,58 (4H, s), 4,47 (2H, s), 4,18 (2H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -113,54 (1F, s). *m/z* (ESI, +va) 418,0 (M+H)+.

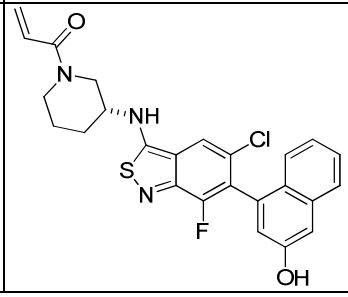
Etapa 3: 1-(6-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona. Se calentó una mezcla de 1-(6-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona (102 mg, 0,245 mmol), ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (59,3 mg, 0,294 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (28,3 mg, 0,024 mmol) y carbonato de sodio (104 mg, 0,979 mmol) en agua (0,5 ml) y 1,4-dioxano (2,0 ml) a 100 °C durante 1 hora. Entonces, se adsorbió la mezcla de reacción en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH 0-5 % en DCM). El material purificado se sonicó en MeOH, y el sólido suspendido se recogió por filtración, se lavó con MeOH, y se secó al vacío para proporcionar 1-(6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,93 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,45 - 7,57 (2H, m), 7,23 - 7,36 (2H, m), 7,16 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 6,27 - 6,39 (1H, m), 6,11 (1H, dd, *J* = 17,0, 2,2 Hz), 5,65 - 5,76 (1H, m), 4,58 - 4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,93 (3H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -123,88 (1F, s). *m/z* (ESI, +va) 494,0 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 1-(6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona. Se agregó tribromuro de boro (1,0 M en hexanos, 0,638 ml, 0,638 mmol) a 1-(6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona helada (63 mg, 0,128 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Entonces, se agregó la mezcla de reacción a bicarbonato de sodio acuoso saturado (2,0 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM:MeOH (2:1, 10 ml). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-2 % MeOH (con amoniaco 2 M) en DCM) produjo 1-(6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,82-10,04 (1H, m), 7,79 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,43 (1H, dt, *J* = 8,3, 4,0 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,22 (2H, d, *J* = 3,7 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,26-6,38 (1H, m), 6,12 (1H, dd, *J* = 16,8, 2,2 Hz), 5,66-5,72 (1H, m), 4,58-4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -123,98 (1F, s). *m/z* (ESI, +va) 480,0 $(M+H)^+$.

Tabla 4: Los compuestos de referencia 4-2 a 4-9 se prepararon conforme al procedimiento descrito en las etapas 1-4 del método 4 anterior de la siguiente forma:

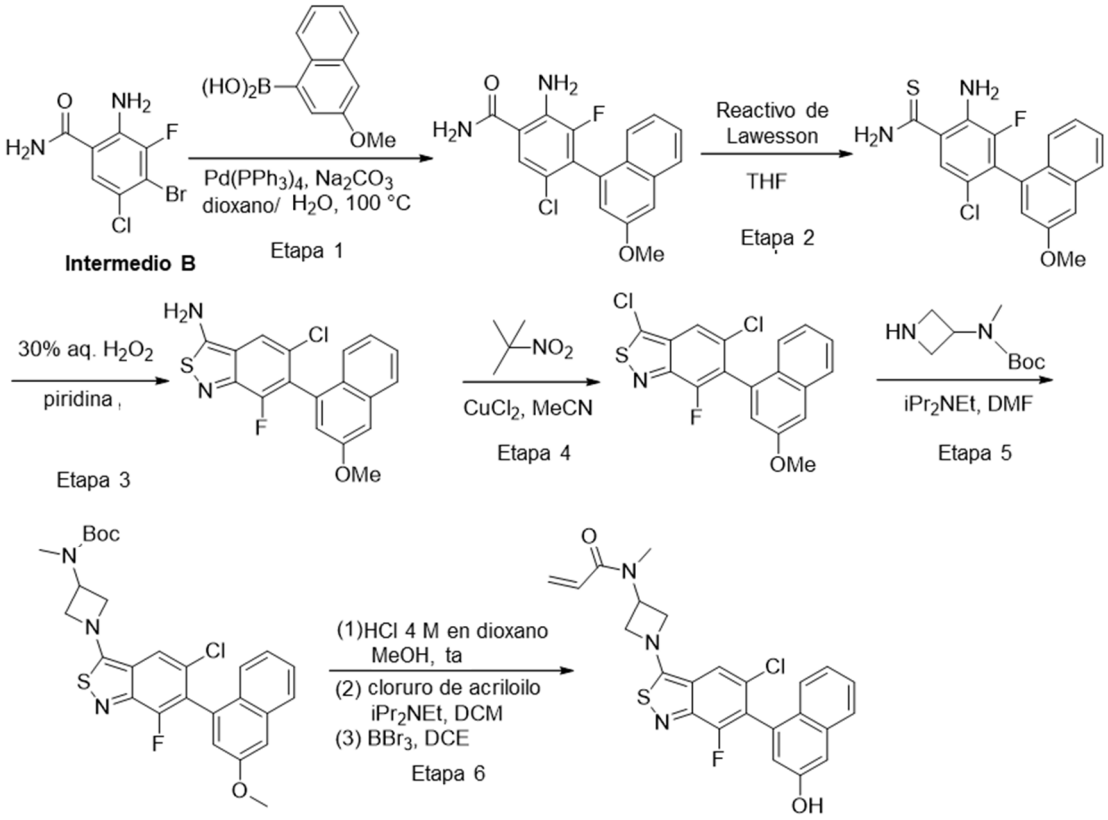
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
4-2		1-(6-(6-bromo-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)-2-propen-1-ona	Omitir etapas 3 y 4	-

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
4-3		1-(6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 4	-
4-4		N-(1-(6-bromo-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-3-azetidinil)-2-propenamida	Omitir etapas 3 y 4	Etapa 1: 3-N-boc-amino-azetidina, sal de HCl (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
4-5		N-(1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-azetidinil)-2-propenamida	Omitir la etapa 4	Etapa 1: 3-N-boc-amino-azetidina, sal de HCl (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
4-6		N-(1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-azetidinil)-2-propenamida	-	Etapa 1: 3-N-boc-amino-azetidina, sal de HCl (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
4-7		1-(3-((6-bromo-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)amino)-1-azetidinil)-2-propen-1-ona	Omitir etapas 3 y 4	Etapa 1: 1-boc-3-aminoazetidina (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.)
4-8		1-((3R)-3-((6-bromo-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)amino)-1-piperidinil)-2-propen-1-ona	Omitir etapas 3 y 4	Etapa 1: (R)-3-aminopiperidine-1-carboxilato de terc-butilo (AstaTech, Inc., Bristol, PA, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
4-9		1-((3R)-3-((5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c] isotiazol-3-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	-	Etapa 1: (R)-3-aminopiperidine-1-carboxilato de terc-butilo (AstaTech, Inc., Bristol, PA, EE.UU.)

Método 5

Ejemplo de referencia 5-1: *N*-(1-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-azetidinil)-*N*-metil-2-propenamida



Etapa 1: 2-Amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzamida. Se calentó una mezcla de ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (2,04 g, 10,1 mmol), 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzamida (Intermedio B (1,93 g, 7,20 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0,832 g, 0,720 mmol), carbonato de sodio (1,2 ml, 28,8 mmol) en agua (9,6 ml) y 1,4-dioxano (38,4 ml) a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (30 ml) y se secó con Na_2SO_4. Luego, se filtró la solución y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (5 ml) y el sólido suspendido se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó para producir 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzamida. La purificación cromatográfica del filtrado concentrado (gel de sílice, 0 % al 100 % (3:1) EtOAc-EtOH en heptano) proporcionó más cantidad de 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzamida. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 8,01 - 8,17 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 3H), 7,23 - 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). *m/z* (ESI, +va) 345,0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 2-Amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzotioamida. Se agregó reactivo de Lawesson (1,49 ml, 3,67 mmol) a una solución de 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzamida (2,11 g, 6,12 mmol) en tetrahidrofurano (41 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se diluyó la

mezcla de reacción con EtOAc (60 ml) y secuencialmente se lavó con HCl 2 M (60 ml), $NaHCO_3$ saturado acuoso (60 ml) y salmuera (60 ml). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a sonicación en DCM (5 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para producir 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzotioamida. La purificación cromatográfica del filtrado (gel de sílice, EtOAc-EtOH en heptano 0 % a 100 % (3:1)) proveyó 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalem-1-il)benzamida: *m/z* (ESI, +va) 361,0 $(M+H)^+$.

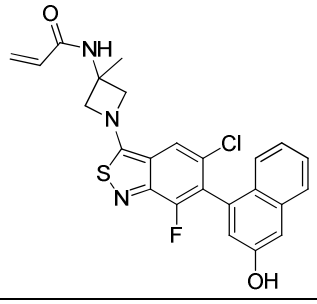
Etapa 3: 5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-amina. Se agregó una solución de peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 2,2 ml, 21,3 mmol) lentamente a una solución helada de 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzotioamida (1,92 g, 5,33 mmol) en piridina (18 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y en agitación a ta durante 18 h. La mezcla de reacción a continuación se diluyó con agua (60 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con agua y MeOH, y se secó al vacío para dar 5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-amina: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 8,14 (s, 2H), 7,99 - 8,03 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d6*) δ -124,71 (s, ^{1}F). *m/z* (ESI, +va) 359,0 (M+H)+.

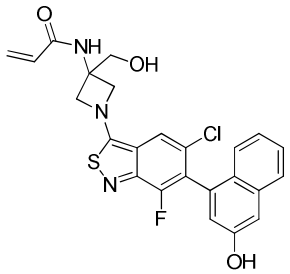
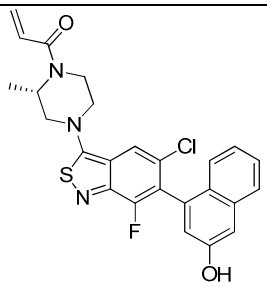
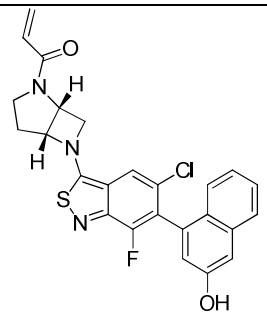
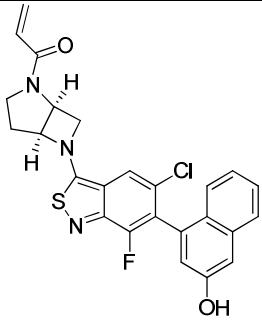
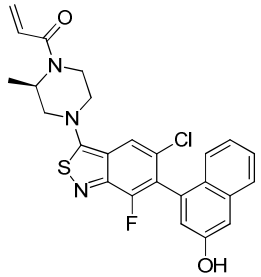
Etapa 4: 3,5-Dicloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol. Se agregó 5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-amina (1,55 g, 4,31 mmol) en partes durante 15 minutos a una suspensión de cloruro de cobre (II) (0,870 g, 6,47 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,77 ml, 6,47 mmol) en acetonitrilo (43 ml) a 65 °C. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (50 ml). El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se sometió a sonicación en DCM (10 ml) y el sólido suspendido se recogió mediante filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para recuperar 5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-amina sin reaccionar. El filtrado se concentró al vacío para dar 3,5-dicloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 3,95 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d6*) δ -122,17 (s, ^{1}F). *m/z* (ESI, +va) 378,0 (M+H)+.

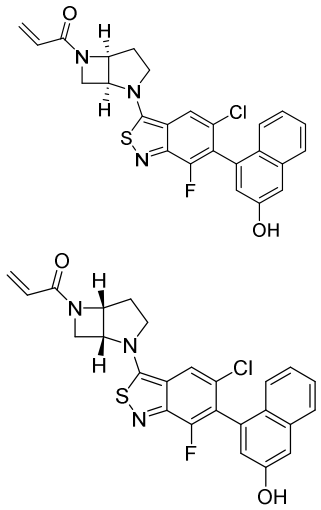
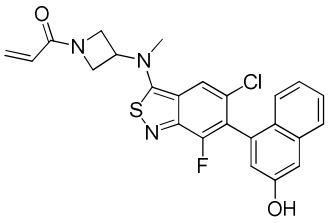
Etapa 5: (1-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)azetidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. Se agitó una mezcla de 3,5-dicloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol (100 mg, 0,264 mmol), DIPEA (0,14 ml, 0,793 mmol) y 3-Boc-3-metilaminoazatidina (0,098 ml, 0,529 mmol, Beta Pharma Scientific, Inc.) en DMF (1,3 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, se agregó agua helada (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Entonces, el sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir (1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)azetidin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo: *m/z* (ESI, +va) 528,0 $(M+H)^+$.

Etapa 6: *N*-(1-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-azetidinil)-*N*-metil-2-propenamida. El compuesto del título se preparó a partir de (1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)azetidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (131,1 mg, 0,248 mmol) en tres etapas siguiendo el procedimiento notificado en el Método 1, Etapa 8: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 9,89 - 10,10 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,2, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,10 - 6,23 (m, 1H), 5,69 - 5,81 (m, 1H), 5,37 - 5,59 (m, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 3H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d6*) δ -124,10 (s, ^{1}F). *m/z* (ESI, +va) 468,0 (M+H)+.

Tabla 5: Los compuestos de referencia 5-2 a 5-9 se prepararon según el procedimiento descrito en el Método 5, Etapas 1-6, anterior de la siguiente forma:

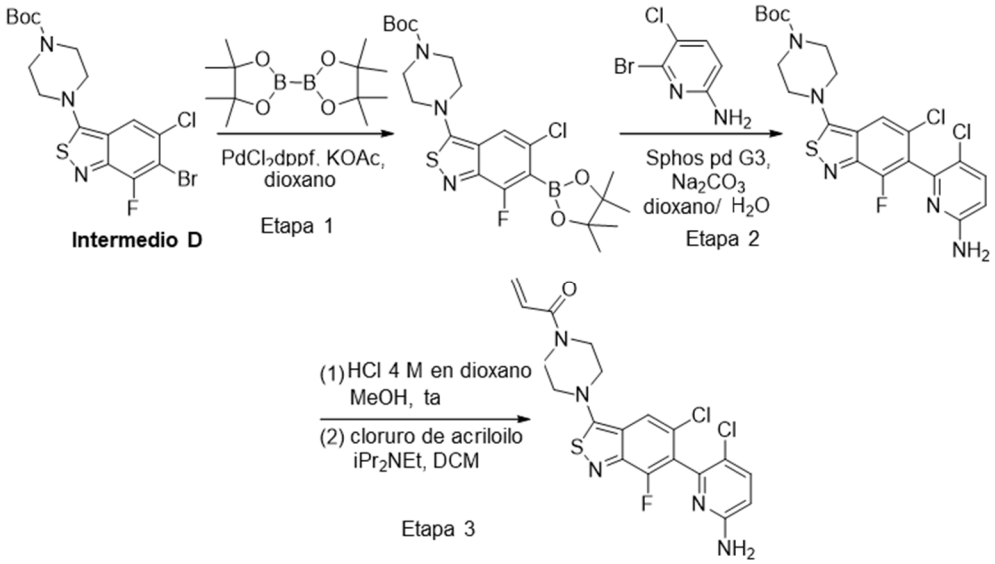
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivo
5-2		*N*-(1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-metil-3-azetidinil)-2-propenamida	Etapa 5: Clorhidrato de 3-(Boc-amino)-3-metilazetidina (Advanced ChemBlocks, Inc., Burlingame, CA, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivo
5-3		*N*-(1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(hidroximetil)-3-azetidinil)-2-propenamida	Etapa5: 3-(hidroximetil)azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (Oakwood Products, Inc. Estill, SC, EE.UU.)
5-4		1-((2*S*)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Etapa 5: (*S*)-1-*N*-boc-2-metilpiperazina (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
5-5		1-((1*R*,5*R*)-6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-2-il)-2-propen-1-ona	Etapa 5. 2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.)
5-6		1-((1*S*,5*S*)-6-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-2-il)-2-propen-1-ona	Etapa 5. 2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.)
5-7		1-((2*R*)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Etapa 5: (*R*)-1-boc-2-metil-piperazina (J&W Pharmlab, LLC, Levittown, PA, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivo
5-8		1-(*cis*-2-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-il)-2-propen-1-ona	Etapa 5: 1-(2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptan-6-il)prop-2-en-1-ona (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.)
5-9		1-(3-((5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)(metil)amino)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona	Etapa 5: 1,1-dimetiletil ester del ácido 1-azetidinocarboxílico, 3-(metilamino)

Método 6

Ejemplo de referencia 6-1: 1-(4-(6-(6-Amino-3-cloro-2-piridinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



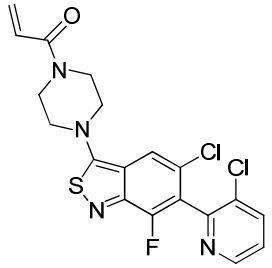
Etapa 1: 4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio D, 1,10 g, 2,45 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,86 g, 7,34 mmol), acetato de potasio (0,61 ml, 9,8 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (0,537 g, 0,734 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se calentó a 100 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0 % al 100 % (3:1) EtOAc-EtOH en heptano) para proporcionar 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 7,85 (s, 1H), 3,59 (d a, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,44 - 3,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 5H), 1,15 (s, 7H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d6*) δ -125,11 (s, 1F). *m/z* (ESI, +va) 498,0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 4-(6-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-5-cloro-7-fluorobenzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se calentó una mezcla de 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (99,5 mg, 0,200 mmol), SPhos Pd G3 (17,3 mg, 0,020 mmol), 6-bromo-5-cloropiridin-2-amina (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU., 124 mg, 0,6 mmol), carbonato de sodio (85 mg, 0,80 mmol) en agua (0,25 ml) y 1,2-DCE (0,75 ml) a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0 % a 100 % EtOAc-EtOH (3:1) en heptano) para obtener 4-(6-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-5-cloro-7-fluorobenzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: *m/z* (ESI, +va) 498,0 $(M+H)^+$.

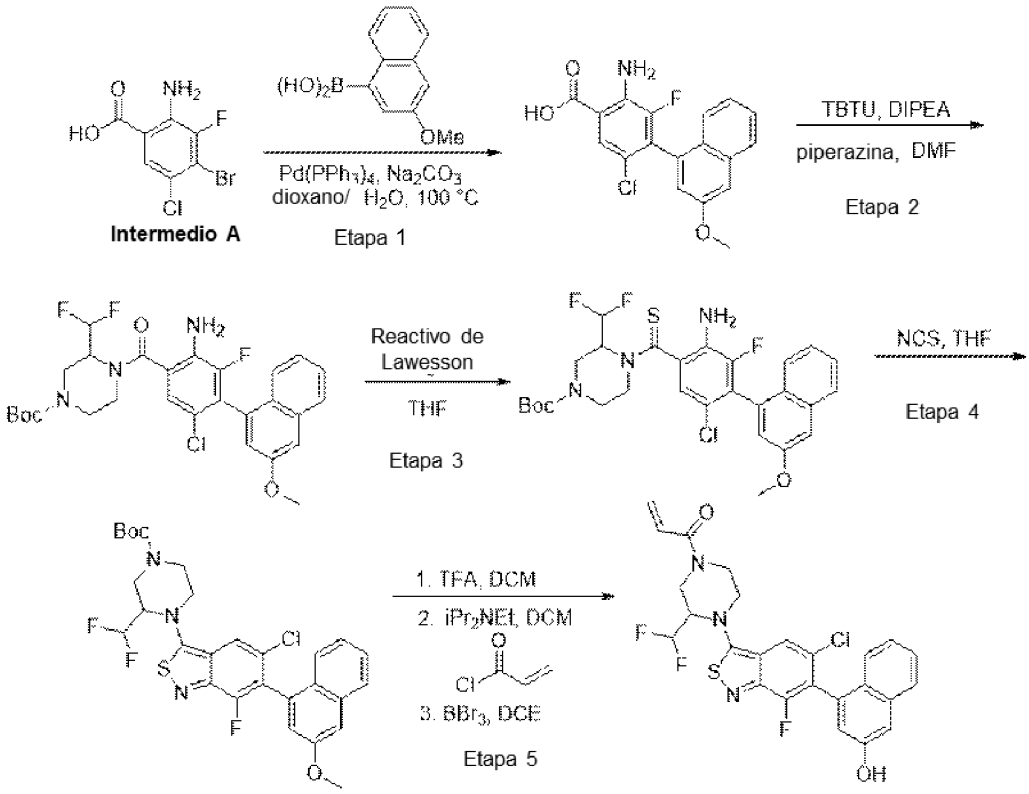
Etapa 3: 1-(4-(6-(6-Amino-3-cloro-2-piridinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. El compuesto del título se preparó a partir de 4-(6-(6-amino-3-cloropiridin-2-il)-5-cloro-7-fluorobenzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (31,6 mg, 0,063 mmol) en dos etapas siguiendo el procedimiento notificado en el Método 1, Etapa 8: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 7,97 - 8,10 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,19 (dd, *J* = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 5,71 - 5,84 (m, 1H), 3,86 (d a, *J* = 19,9 Hz, 4H), 3,63 (d a, *J* = 1,0 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d6*) δ -126,04 (s, 1F). *m/z* (ESI, +va) 452,0 $(M+H)^+$.

Tabla 6: El compuesto de referencia 6-2 se preparó conforme al procedimiento descrito en las etapas 1-3 del método 6 anterior de la siguiente forma:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivo
6-2		1-(4-(5-cloro-6-(3-cloro-2-piridinil)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Etapa 2: 2-bromo-3-cloropiridina

Método 7

Ejemplo de referencia 7-1: 1-((3*R*)-4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(difluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona|1-((3*S*)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(difluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: Ácido 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzoico. Se preparó a partir del Intermedio A con un procedimiento análogo al descrito en la etapa 7 del método 1: *m/z* (ESI, +va) 346,0 $(M+H)^+$.

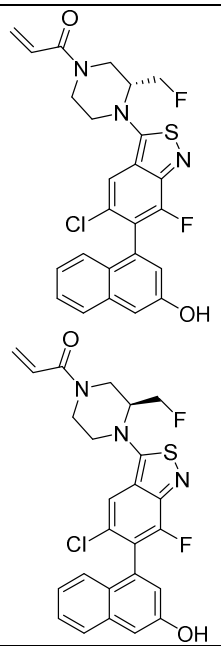
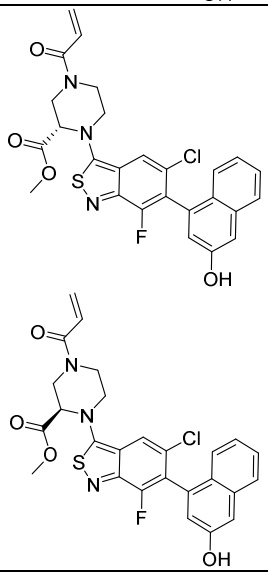
Etapa 2: 4-(2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzoil)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agitó una mezcla de ácido 2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzoico (0,150 g, 0,434 mmol), TBTU (0,188 g, 0,586 mmol), 3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,123 g, 0,521 mmol) y DIPEA (0,23 ml, 1,302 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces, la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo el lavado acuoso con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc/heptano 0-40 %) proveyó 4-(2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzoil)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: *m/z* (ESI, +va) 586 (M+Na)+.

Etapa 3: 4-(2-Amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)fenilcarbonotioil)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó reactivo de Lawesson (0,041 ml, 0,10 mmol) a una solución de 4-(2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)benzoil)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,095 g, 0,168 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-30 % EtOAc/heptano) para obtener 4-(2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)fenilcarbonotioil)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo:*m/z* (ESI, +va) 602,2 (M+Na)+.

Etapa 4: 4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó NBS (0,022 g, 0,17 mmol) a una solución de 4-(2-amino-5-cloro-3-fluoro-4-(3-metoxinaftalen-1-il)fenilcarbonotioil)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en THF (7 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con tiosulfato de sodio al 10 %. El lavado acuoso se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)-3-(difluorometil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: *m/z* (ESI, +va) 578,2 (M+H)+.

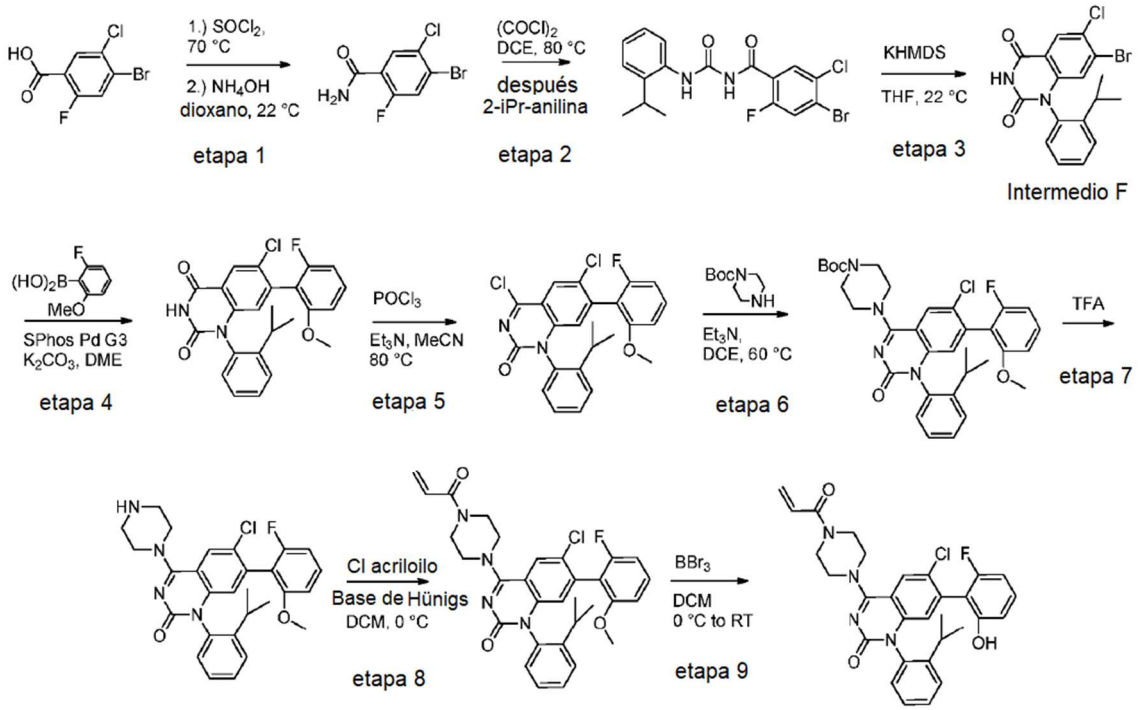
Etapa 5: 1-((3*R*)-4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(difluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona|1-((3*S*)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(difluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el Método 1, Etapa 8: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 10,13 (s a, 1H) 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H) 7,43 (t a, *J* = 7,0 Hz, 1H) 7,20 - 7,30 (m, 3H) 7,08 (dd, *J*=5,8, 2,2 Hz, 1H) 6,78 - 6,91 (m, 1H) 6,27 - 6,70 (m, 1H) 6,20 (dd, *J* = 16,6, 2,0 Hz, 1H) 5,76 - 5,84 (m, 1H) 4,73 - 4,87 (m, 1H) 4,19 - 4,72 (m, 2H) 3,55 - 3,90 (m, 3H) 3,36 - 3,47 (m, 1H). *m/z* (ESI, +va) 518,0 $(M+H)^+$.

Tabla 7: Los compuestos de referencia 7-2 y 7-3 se prepararon conforme al procedimiento descrito en las etapas 1-5 del método 7 anterior de la siguiente forma:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivo
7-2		1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-(fluorometil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 3-fluorometil-piperazina-1-carboxílico (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.)
7-3		1-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-4-(2-propenoil)-2-piperazinacarboxilato de metilo	Etapa 2: Éster metílico de ácido 4-boc-piperazina-2-carboxílico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)

Método 8

Ejemplo 8-1: 6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona



Etapa 1: 4-Bromo-5-cloro-2-fluorobenzamida. Se agitó una mezcla de ácido 4-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico (23,3 g, 92 mmol) en cloruro de tionilo (67 ml, 0,92 mol) a 70 °C en un condensador de reflujo durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se absorbió en 1,4-dioxano (200 ml), se trató con hidróxido de amonio (30 % acuoso, 82 ml, 0,64 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para obtener 4-bromo-5-cloro-2-fluorobenzamida: *m/z* (ESI, +va) 251,8 (M+H)+.

Etapa 2: 4-Bromo-5-cloro-2-fluoro-*N*-((2-isopropilfenil)carbamoil)benzamida. Se agitó una mezcla de 4-bromo-5-cloro-2-fluorobenzamida (5,90 g, 23,4 mmol) y cloruro de oxalilo (1 M en DCM; 12,9 ml, 25,7 mmol) en DCE (100 ml) en un condensador de reflujo a 80 °C durante 1 hora. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agregó 2-isopropilanilina (6,62 ml, 46,7 mmol). y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min, después se enfrió a 0 °C. El sólido precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado recogido se concentró a vacío para dar 4-bromo-5-cloro-2-fluoro-*N*-((2-isopropilfenil)carbamoil)benzamida: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 11,06 (s a, 1H) 10,31 (s, 1H) 7,97 - 8,05 (m, 2H) 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H) 7,32 - 7,38 (m, 1H) 7,14 - 7,25 (m, 2H) 3,11 (spt, *J* = 6,8 Hz, 1H) 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ -113,6 (s, 1F). *m/z* (ESI, +va) 412,7 y 414,6 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 7-Bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio F). Se agregó KHMDS (1 M en THF, 8,30 ml, 8,30 mmol) a una mezcla de 4-bromo-5-cloro-2-fluoro-*N*-((2-isopropilfenil)carbamoil)benzamida (1,56 g, 3,77 mmol) en THF (19 ml) a -20 °C y se permitió que la mezcla resultante se calentara a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 × 100 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (5 ml), se sonicó, se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *CDCl$_3$*) δ 9,43 (s a, 1H) 8,29 (s, 1H) 7,55 - 7,59 (m, 2H) 7,39 - 7,44 (m, 1H) 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H) 6,75 (s, 1H) 2,59 - 2,77 (m, 1H) 1,17 - 1,24 (m, 3H) 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). *m/z* (ESI, +va) 392,9 y 395,0 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 6-Cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona. Se agitó una mezcla de 7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio F, 1,17 g, 2,96 mmol), ácido (2-fluoro-6-metoxifenil)borónico (2,02 g, 11,9 mmol), SPhos Pd G3 (0,128 g, 0,148 mmol) y carbonato de potasio (2 M en agua, 4,45 ml, 8,90 mmol) en DME (30 ml) a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-50 % EtOAc en heptano) dio 6-cloro-7-(2-fluoro-

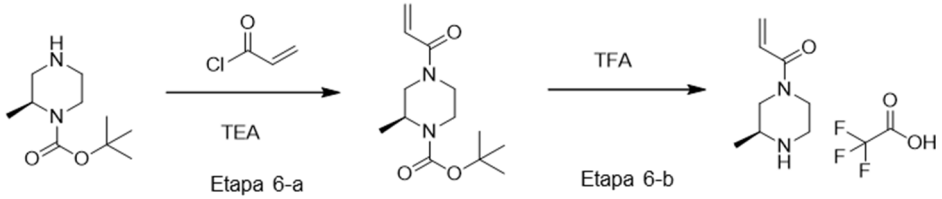
6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 11,90 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 8,11 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H) 7,53 - 7,59 (m, 1H) 7,48 (tt, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1H) 7,38 - 7,44 (m, 1H) 7,32 - 7,37 (m, 2H) 6,93 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H) 6,86 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H) 6,15 (s, 1H) 3,66 (d, *J* = 30 Hz, 3H) 2,73 (dc, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 1H) 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) 1,03 (dd, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d6*) δ -113,8 (s, 1F) -115,2 (s, 1F). *m/z* (ESI, +va) 439,1 $(M+H)^+$.

Etapa 5: 4,6-Dicloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona. Se agregó oxicloruro de fósforo (0,503 ml, 5,40 mmol) a una solución de 6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (0,395 g, 0,900 mmol) y Et_3N (0,753 ml, 5,40 mmol) en acetonitrilo (9 ml), y la solución resultante se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener 4,6-dicloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona:*m/z* (ESI, +va) 457,1 (M+H)+.

Procedimiento alternativo para la etapa 5 (utilizado tal como se indica en la tabla que se encuentra más adelante): Se agregó oxicloruro de fósforo (6,0 equiv.) a una mezcla agitada del producto de la etapa 4 (1,0 equiv.), trietilamina (18,0 equiv.) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (12 equiv.) en acetonitrilo (0,07 M), y se agitó la mezcla de reacción resultante a 80 °C durante 3,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción lentamente en agua que se agita rápidamente (100 ml) a 10 °C. La suspensión acuosa se agitó durante 15 minutos, antes de que se extrajera con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener un intermedio aducto de benzotriazol que se utilizó directamente en la etapa 6.

Etapa 6: 4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agitó una solución de 4,6-dicloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona (obtenida a partir de la etapa 5 del método 8), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,335 g, 1,80 mmol) y Et_3N (0,753 ml, 5,40 mmol) en DCE (9 ml) a 60 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 × 75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-60 % (3:1) EtOAc-EtOH en heptano) proporcionó 4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: *m/z* (ESI, +va) 607,3 $(M+H)^+$.

Nota: Cuando se utilizó 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona, se sintetizó de la siguiente forma:
2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 6-a: 4-Acriloil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo. Se agregó cloruro de acriloilo (1,34 ml, 16,5 mmol) a una solución de (*S*)-1-boc-2-metil-piperazina (3,00 g, 15,0 mmol, Boc Sciences, Shirley, NY) en THF (30,0 ml) a -10 °C y la mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 5 minutos. Se agregó trietilamina (6,26 ml, 44,9 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 15 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-100 % EtOAc en heptano) suministró (*S*)-4-acriloil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 6,72 - 6,85 (m, 1H) 6,10 - 6,18 (m, 1H) 5,68 - 5,76 (m, 1H) 4,08 - 4,32 (m, 2H) 3,68 - 4,03 (m, 2H) 2,86 - 3,14 (m, 2H) 2,66 - 2,80 (m, 1H) 1,38 - 1,43 (s, 9H) 0,96 - 1,04 (m, 3H). *m/z* (ESI, +va) 277,3 (M+Na)+.

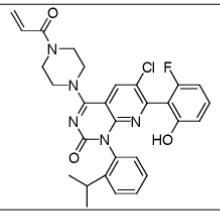
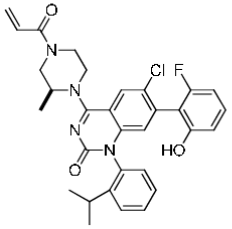
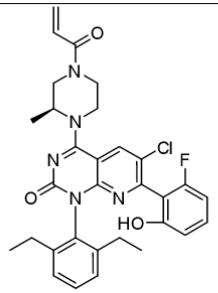
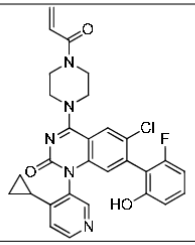
Etapa 6-b: 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Una mezcla de (*S*)-4-acriloil-2-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,21 g, 12,62 mmol) y TFA (4,7 ml, 63,1 mmol) en DCM (16 ml) se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró después al vacío para dar 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 8,70 - 8,99 (m, 1H) 6,74 - 6,91 (m, 1H) 6,12 - 6,26 (m, 1H) 5,70 - 5,84 (m, 1H) 4,25 - 4,44 (m, 1H) 4,07 - 4,25 (m, 1H) 3,49 - 3,53 (m, 1H) 3,22 - 3,32 (m, 2H) 2,92 - 3,08 (m, 2H) 1,14 - 1,29 (m, 3H). *m/z* (ESI, +va) 155,1 (M+H)+.

Etapa 7: 6-Cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona. Se agitó una solución de 4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,594 g, 0,978 mmol) en TFA (4 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona: *m/z* (ESI, +va) 507,2 $(M+H)^+$.

Etapa 8: 4-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona. Se agregó cloruro de acriloilo (0,079 ml, 0,98 mmol) a una solución helada de 6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona y DIPEA (0,85 ml, 4,9 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 × 75 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se decantó y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-100 % (3:1) EtOAc-EtOH en heptano) dio 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *CDCl$_3$*) δ 7,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,41 - 7,54 (m, 2H) 7,29 - 7,37 (m, 2H) 7,14 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H) 6,70 - 6,79 (m, 2H) 6,58 - 6,68 (m, 1H) 6,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H) 6,39 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H) 5,75 - 5,84 (m, 1H) 3,79 - 4,06 (m, 8H) 3,75 (s, 2H) 3,66 (s, 1H) 2,69 (tt, *J* = 13,4, 6,8 Hz, 1H) 1,20 - 1,24 (m, 3H) 1,07 (dd, *J* = 6,8, 3,9 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 Mhz, *CDCl$_3$*) δ -113,05 (s, 1F) -113,55 (s, 1F). *m/z* (ESI, +va) 561,2 $(M+H)^+$.

Etapa 9: 6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona Se agregó BBr_3 (1 M en DCE, 3,3 ml, 3,3 mmol) a una solución helada de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona (0,372 g, 0,663 mmol) en DCE (1,7 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos, se permitió que se calentara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado a la mezcla de reacción, seguido de EtOAc (150 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó a continuación con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-100 % (3:1) EtOAc-EtOH en heptano) proporcionó 6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 10,06 (d a, *J* = 15,1 Hz, 1H) 8,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,51 - 7,56 (m, 1H) 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H) 7,33 (tdd, *J* = 7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Hz, 1H) 7,14 - 7,25 (m, 2H) 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H) 6,62 - 6,74 (m, 2H) 6,14 - 6,26 (m, 2H) 5,71 - 5,78 (m, 1H) 3,71 - 3,99 (m, 8H) 2,52 - 2,59 (m, 1H) 1,02 - 1,12 (m, 6H). ^{19}F RMN (377 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ -113,6 (s, 1F) -114,8 (s, 1F). *m/z* (ESI, +va) 547,1 $(M+H)^+$.

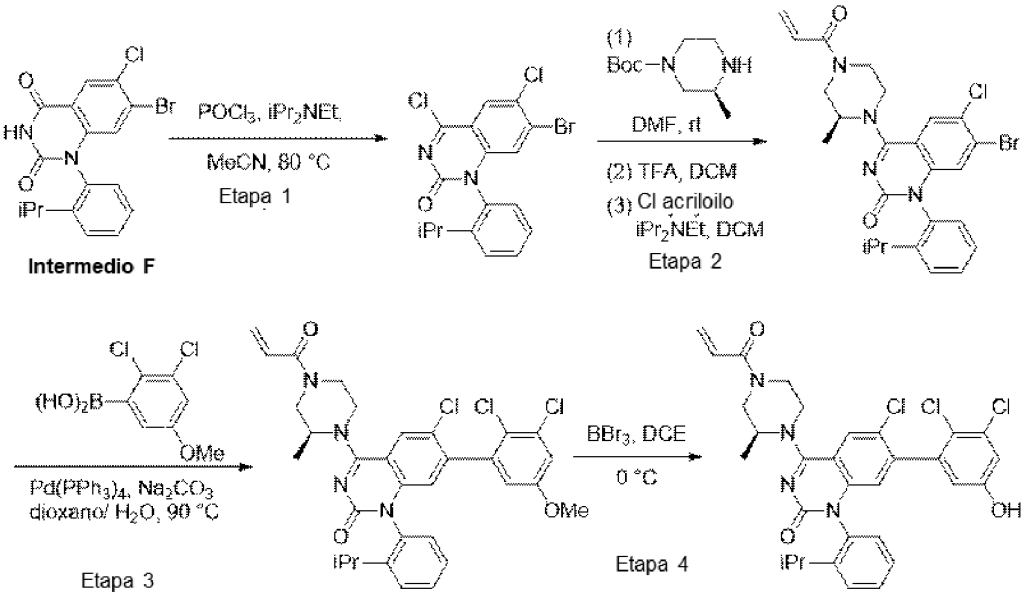
Tabla 8: Los compuestos 8-2 a 8-6 se prepararon según el procedimiento descrito en el Método 8, Etapas 1-9, anterior de la siguiente forma:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Material de partida	Reactivos
8-2		6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	Omitir las etapas 7 y 8	ácido 2,5,6-tricloronicotínico	Etapa 4: carbonato de sodio Etapa 6: 1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.)
8-3		6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propencil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	-	ácido 4-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico	Etapa 6: 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA)
8-4		6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	Omitir las etapas 7 y 8	ácido 2,5,6-tricloronicotínico	Etapa 2: 2,6-dietilanilina, Etapa 5. benzotriazol, Etapa 6: 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (ve la nota de la etapa 6 respecto a la síntesis)
8-5		6-cloro-1-(4-ciclopropil-3-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	-	ácido 4-bromo-5-cloro-2-fluorobenzoico	Etapa 2: 4-ciclopropilpiridin-3-amina (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, EE.UU.), 1,4-dioxano/agua, 100 °C

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Material de partida	Reactivos
8-6		6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	Omitir las etapas 7 y 8	ácido 2,5,6-tricloronicotínico	Etapa 4: carbonato de sodio Etapa 6: 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (ve la nota de la etapa 6 respecto a la síntesis)

Método 9

Ejemplo 9-1: 6-Cloro-7-(2,3-dicloro-5-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona



Etapa 1: 7-Bromo-4,6-dicloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona. Se agregó oxicloruro de fósforo (0,915 ml, 5,97 mmol) a una mezcla de 7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio F, 470 mg, 1,194 mmol) y DIPEA (0,623 ml, 3,58 mmol) en acetonitrilo (11,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener 7-bromo-4,6-dicloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona: *m/z* (ESI, +va) 413,0 $(M+H)^+$.

Etapa 2: (*S*)-4-(4-Acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona. Se agitó una mezcla de 7-bromo-4,6-dicloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona (492 mg, 1,19 mmol), (*S*)-4-N-boc-2-metilpiperazina (478 mg, 2,39 mmol) y DIPEA (0,623 ml, 3,58 mmol) en DMF (2,3 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó agua helada (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 4-(7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo: *m/z* (ESI, +va) 577,1 $(M+H)^+$.

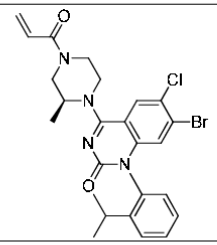
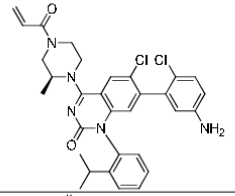
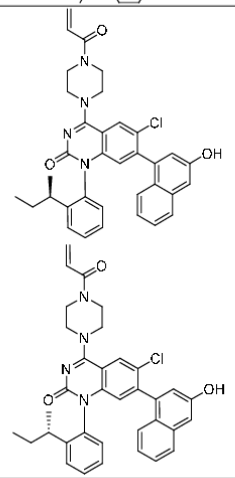
Se agregó TFA (2,0 ml, 26,8 mmol) a una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (297 mg, 0,516 mmol) en DCM (2,0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La concentración de la mezcla resultante al vacío produjo (*S*)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona: *m/z* (ESI, +va) 477,0 (M+H)+.

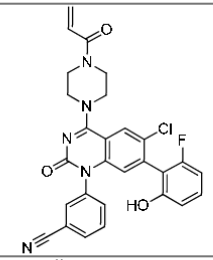
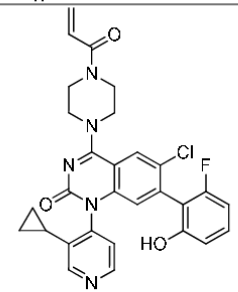
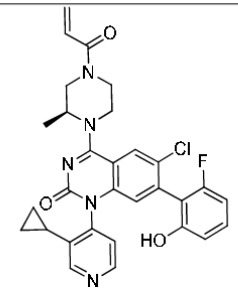
Se agregó cloruro de acriloilo (0,258 M en DCM, 4,0 ml, 1,031 mmol) a una mezcla enfriada en hielo de (*S*)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-4-(2-metilpiperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona y DIPEA (0,269 ml, 1,547 mmol) en DCM (2,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. La concentración a vacío seguida de purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-100 % (3:1) EtOAc-EtOH en heptano) dio (*S*)-4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 7,91 - 8,08 (m, 1H), 7,49 - 7,67 (m, 2H), 7,41 (d a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,76 - 6,98 (m, 1H), 6,52 - 6,67 (m, 1H), 6,09 - 6,29 (m, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,61 - 4,96 (m, 1H), 4,23 - 4,48 (m, 1H), 3,93 - 4,21 (m, 2H), 3,50 - 3,77 (m, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 1H), 2,94 - 3,24 (m, 1H), 1,27 (d a, *J* = 9,3 Hz, 6H), 1,09 (s a, 3H). *m/z* (ESI, +va) 531,1 $(M+H)^+$.

Etapa 3: (*S*)-4-(4-Acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona. Se calentó una mezcla de (*S*)-4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona (120 mg, 0,226 mmol), 2-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (82 mg, 0,272 mmol), Na_2CO_3 (96 mg, 0,906 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (26,2 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) a 90 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0-100 % EtOAc-EtOH (3:1) en heptano) para proveer (S)-4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona: *m/z* (ESI, +va) 627,0 (M+H)+.

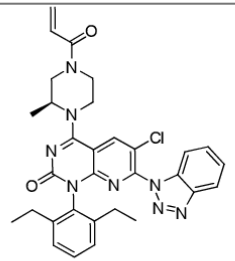
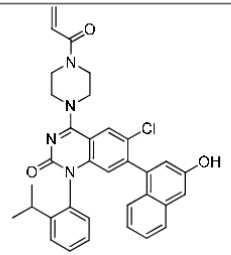
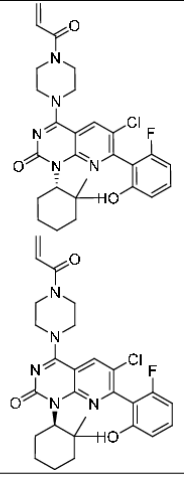
Etapa 4: 6-Cloro-7-(2,3-dicloro-5-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona. Se agregó BBr_3 (1 M en hexanos, 0,32 ml, 0,320 mmol) a una mezcla helada de (S)-4-(4-acriloil-2-metilpiperazin-1-il)-6-cloro-7-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona (40 mg, 0,064 mmol) y DCE (1,0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (2,0 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM/MeOH (2:1, 5 ml). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-10 % MeOH en DCM) dio 6-cloro-7-(2,3-dicloro-5-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 10,42 (d a, *J* = 17,0 Hz, 1H), 7,86 - 8,11 (m, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 1H), 7,47 (t a, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,96 (m, 1H), 6,44 - 6,58 (m, 1H), 6,11 - 6,29 (m, 2H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 4,68 - 4,98 (m, 1H), 3,96 - 4,52 (m, 3H), 3,52 - 3,85 (m, 2H), 3,34 - 3,51 (m, 1H), 2,95 - 3,26 (m, 1H), 1,27 - 1,41 (m, 3H), 0,95 - 1,13 (m, 6H). *m/z* (ESI, +va) 611,0 $(M+H)^+$.

Tabla 9: Los compuestos 9-2 a 9-14 se prepararon según el procedimiento descrito en el Método 9, Etapas 1-4, anterior de la siguiente forma:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Material de partida	Reactivo
9-2		7-bromo-6-cloro-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	Omitir las etapas 3 y 4	7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	-
9-3		7-(5-amino-2-clorofenil)-6-cloro-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	Omitir la etapa 4	7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Etapa 3: clorhidrato de ácido (5-amino-2-clorofenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
9-4		1-(2-(2-butanil)fenil)-6-cloro-7-(3-hidroxi-1-naftalenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8	7-bromo-1-(2-(sec-butil)fenil)-6-cloroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Método 8, Etapa 2: (2-sec-butilfenil)amina (Key Organics Inc., Bedford, MA, EE.UU.), Etapa 2: 1-boc-piperazina, Etapa 3: ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-dioxano/agua, 100 °C

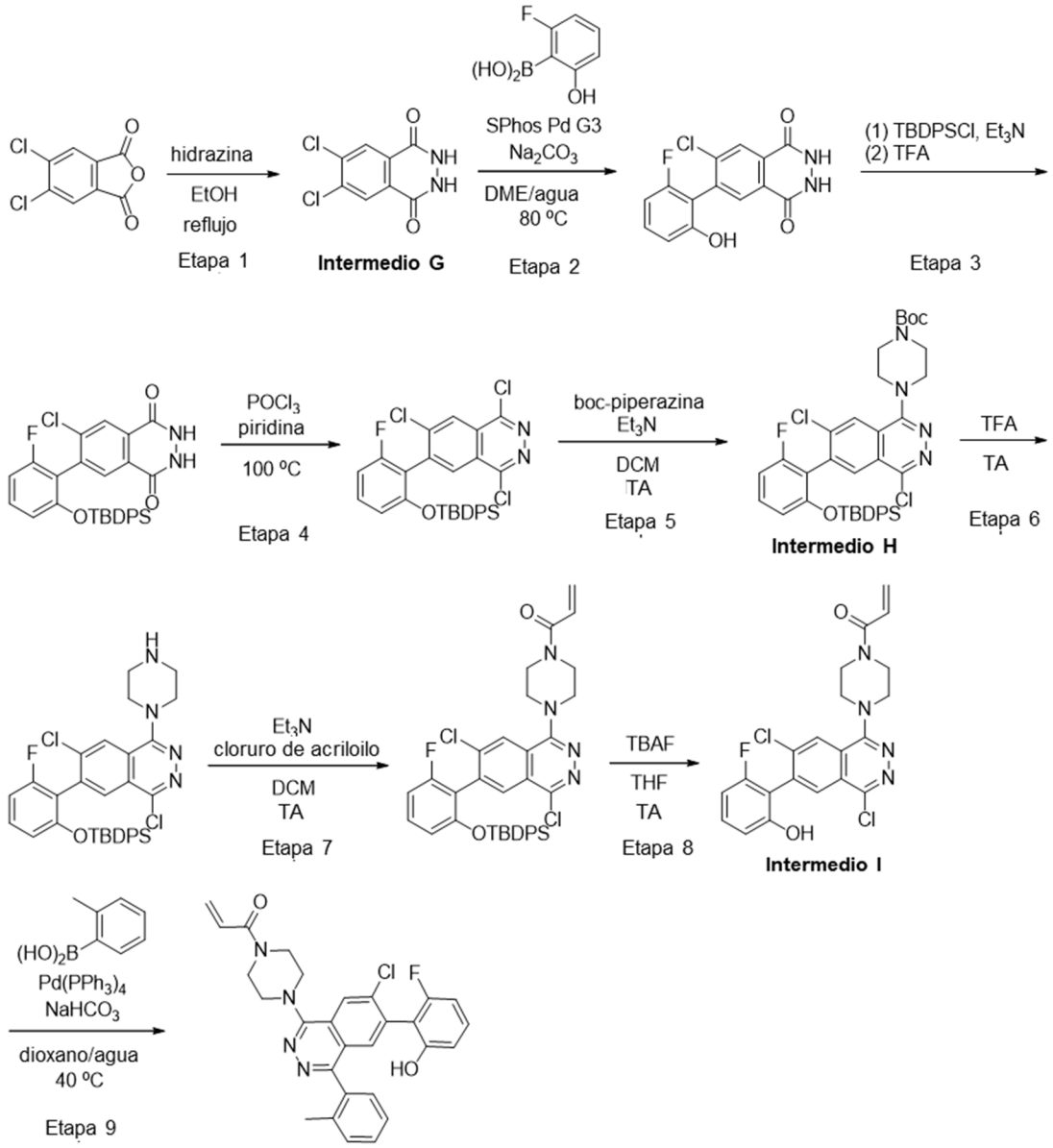
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Material de partida	Reactivo
9-5		3-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1(2H)-quinazolinil)benzonitrilo	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8	3-(7-bromo-6-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)benzonitrilo	Método 8, Etapa 2: 3-aminobenzonitrilo (Frontier Scientific Services, Inc., Newark, DE, EE.UU.), Etapa 2: 1-boc-piperazina, Etapa 3: ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-dioxano/agua, 100 °C
9-6		6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8	7-bromo-6-cloro-1-(3-ciclopropilpiridin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Método 8, Etapa 2: 3-Ciclopropilpiridin-4-amina (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, EE.UU.), Etapa 2:1-boc-piperazina, Etapa 3: ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-dioxano/agua, 100 °C
9-7-2		6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona [2.º isómero que eluye]	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8	7-bromo-6-cloro-1-(3-ciclopropilpiridin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Método 8, Etapa 2: 3-ciclopropilpiridin-4-amina (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, EE.UU.), Etapa 3: ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-dioxano/agua, 100 °C

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Material de partida	Reactivo
9-7-1		6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona [1er isómero que eluye]	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8	7-bromo-6-cloro-1-(3-ciclopropilpiridin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Método 8, Etapa 2: 3-ciclopropilpiridin-4-amina (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, EE.UU.), Etapa 3: ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-dioxano/agua, 100 °C
9-9		6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8, omitir la etapa 4	7-bromo-6-cloro-1-(3-ciclopropilpiridin-4-il)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Método 8, Etapa 2: 3-ciclopropilpiridin-4-amina, (Combi-Phos Catalysts Inc. Trenton, NJ, EE.UU.), Etapa 3: 4-borono-5-metil-1h-indazol (Ark-Pharm Inc.), SPhos Pd G3, K_2CO_3, 1,4-dioxano/agua, 100 °C
9-10		6-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	Omitir la etapa 4	7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Etapa 3: ácido 2,3-diclorobencenoborónico (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.)
9-11		6-cloro-7-(2-clorofenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	Omitir la etapa 4	7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Etapa 3: ácido 2-clorobencenoborónico (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Material de partida	Reactivo
9-12		7-(1H-benzotriazol-1-il)-6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8 Omitir las etapas 2-2 y 2-3. El compuesto se aísla en la etapa 2-1	ácido 2,5,6-tricloronicotínico	Método 8, Etapa 2: 2,6-dietilanilina. Etapa 1: benzotriazol (vea las condiciones alternativas de la etapa 5 del método 8), etapa 2-1: 2,2,2-Trifluoroacetato de (*S*)-1-(3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (vea la nota de la etapa 6 del método 8 respecto a la síntesis)
9-13		6-cloro-7-(3-hidroxi-1-naftalenil)-1-(2-(2-propanil) fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	-	7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona	Etapa 1: benzotriazol (vea las condiciones alternativas de la etapa 5 del método 8), etapa 2-1: Piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo Etapa 2-3: NEt_3 Etapa 3: SPhos Pd G3, ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico, DME
9-14		6-cloro-1-((*1R*)-2,2-dimetilciclohexil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenol)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona|6-cloro-1-((*1S*)-2,2-dimetilciclohexil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	SM preparado conforme a las etapas 1-3 del método 8 Omitir las etapas 2-2, 2-3 y 4	ácido 2,5,6-tricloronicotínico	Método 8, Etapa 2: 2,2-dimetilciclohexan-1-amina Etapa 2(1): 1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.) Etapa 3: SPhos Pd G3, ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico, Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), DME

Método 10

Ejemplo de referencia 10-1: 1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona.



Etapa 1: 6,7-Dicloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (Intermedio G). Se agregó hidrazina (0,232 ml, 10,1 mmol) a una mezcla de 5,6-dicloroisobenzofuran-1,3-diona (2,00 g, 9,22 mmol, TCI America, Portland, OR, EE.UU.) y etanol (30 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para obtener 6,7-dicloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona: *m/z* (ESI, +va) 231,1 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 6-Cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona. Se agitó una mezcla de 6,7-dicloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (Intermedio G, 3,80 g, 16,45 mmol), ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (10,26 g, 65,8 mmol, Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), SPhos Pd G3 (1,423 g, 1,645 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (32,9 ml, 65,8 mmol) en DME (60 ml) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (300 ml). La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en DCM (50 ml) y se recogió mediante filtración para obtener 6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona: *m/z* (ESI, +va) 307,0 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 6-(2-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona. Se agregó *terc*-butil(cloro)difenilsilano (2,67 ml, 10,25 mmol) a una mezcla helada de 6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (2,62 g, 8,54 mmol) y TEA (4,75 ml, 34,2 mmol) en acetonitrilo (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Se agregó *terc*-butil(cloro)difenilsilano (2,67 ml, 10,25 mmol) adicional y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml), se acidificó con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con salmuera (250 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. Se absorbió el residuo en DCM (200 ml), se agregó TFA (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con DCM (2 × 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona: *m/z* (ESI, +va) 545,2 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-1,4,7-tricloroftalazina. Se agregó piridina (1,45 ml, 17,1 mmol) a una mezcla de 6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (4,66 g, 8,55 mmol) y oxicloruro de fósforo (6,39 ml, 68,4 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura y se vertió lentamente en agua agitada (300 ml) mientras que se mantuvo una temperatura interna <10 °C. Luego de 15 minutos de agitación, se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (400 ml) y el extracto se lavó con salmuera (250 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío de forma secuencial. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-25 % EtOAc en heptano) proporcionó 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-1,4,7-tricloroftalazina: *m/z* (ESI, +va) 581,1 (M+H)+.

Etapa 5: 4-(6-(2-((difenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio H). Se agregó 1-Boc-piperazina (5,00 g, 26,9 mmol) a una mezcla de 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-1,4,7-tricloroftalazina (5,21 g, 8,95 mmol) y trietilamina (3,77 ml, 26,9 mmol) en DCM (35 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (300 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La separación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-50 % EtOAc en heptano) produjo una mezcla de 4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(7-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,6-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Los regioisómeros individuales se aislaron mediante purificación por SFC quiral (columna OJ-H (30 × 250 mm, 5 µm), 15 % (20 mM NH_3 en MeOH) en CO_2 supercrítico), que proporcionó 4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como el segundo isómero que eluye: ^{1}H RMN (400 Mhz, *CDCl$_3$*) δ 8,27 (s, 1H) 8,17 (s, 1H) 7,56 - 7,61 (m, 4H) 7,40 - 7,46 (m, 2H) 7,31 - 7,37 (m, 4H) 6,99 - 7,07 (m, 1H) 6,77 (t, *J* = 8,61 Hz, 1H) 6,42 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H) 3,72 - 3,77 (m, 4H) 3,53 - 3,59 (m, 4H) 1,51 (s, 9H) 0,66 (s, 9H). *m/z* (ESI, +va) 731,2 $(M+H)^+$.

Etapa 6: 6-(2-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloro-1-(piperazin-1-il)ftalazina. Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml, 26,8 mmol) a una solución agitada de 4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H, 1,21 g, 1,654 mmol) en DCM (10 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (75 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloro-1-(piperazin-1-il)ftalazina: *m/z* (ESI, +va) 631,3 (M+H)+.

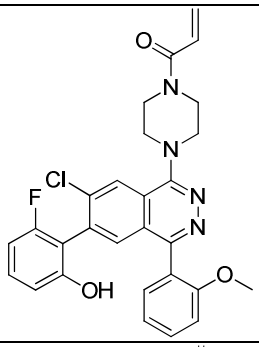
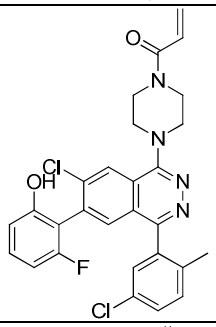
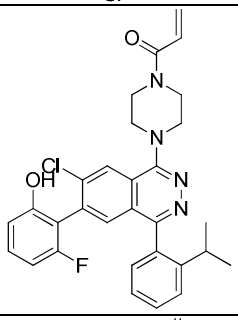
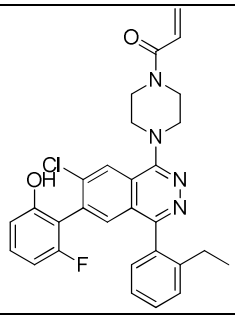
Etapa 7: 1-(4-(6-(2-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agregó cloruro de acriloilo (0,148 ml, 1,81 mmol) a una mezcla de 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloro-1-(piperazin-1-il)ftalazina (1,04 g, 1,647 mmol) y trietilamina (0,694 ml, 4,94 mmol) en DCM (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (75 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: *m/z* (ESI, +va) 685,1 $(M+H)^+$.

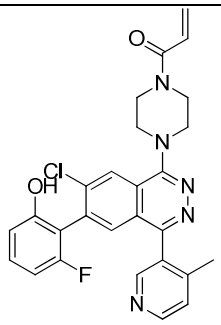
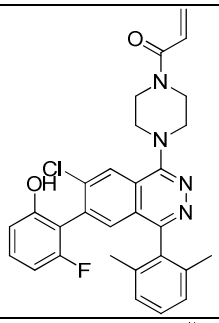
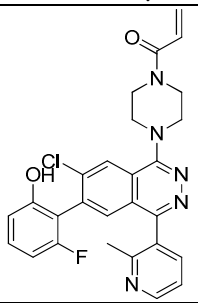
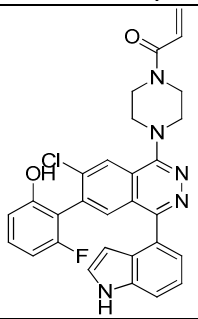
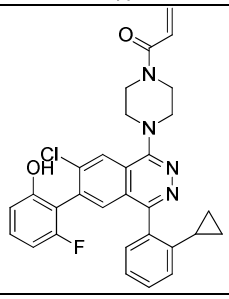
Etapa 8: 1-(4-(4,7-Dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermedio I). Se agregó TBAF (1 M en THF, 3,3 ml, 3,30 mmol) a una solución de 1-(4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (1,13 g, 1,648 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-100 % EtOAc en heptano) para dar 1-(4-(4,7-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 10,26 (s a, 1H) 8,31 (s, 1H) 8,14 (s, 1H) 7,31 - 7,40 (m, 1H) 6,78 - 6,92 (m, 3H) 6,17 (dd, *J* = 16,63, 2,35 Hz, 1H) 5,74 (dd, *J* = 10,37, 2,35 Hz, 1H) 3,79 - 3,92 (m, 4H) 3,46 - 3,55 (m, 4H). *m/z* (ESI, +va) 447,0 $(M+H)^+$.

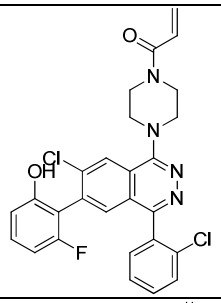
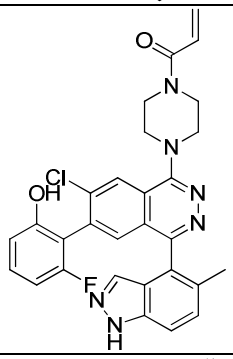
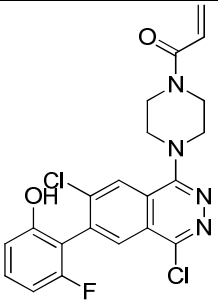
Etapa 9: 1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(o-tolil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agitó una mezcla de 1-(4-(4,7-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermedio I, 25 mg, 0,056 mmol), ácido 2-tolilborónico (30,4 mg, 0,224 mmol, Frontier Scientific Inc., Logan UT, EE.UU.), $Pd(PPh_3)_4$ (6,46 mg, 5,59 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,084 ml, 0,168

mmol) en 1,4-dioxano (0,3 ml) a 40 °C durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con salmuera (15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0-100 % EtOAc en heptano) suministró 1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(o-tolil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona: ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d6*) δ 10,15 (s a, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,36 - 7,45 (m, 2H) 7,24 - 7,36 (m, 4H) 6,90 (dd, *J* = 16,63, 10,37 Hz, 1H) 6,70 - 6,80 (m, 2H) 6,18 (dd, *J* = 16,73, 2,25 Hz, 1H) 5,75 (dd, *J* = 10,56, 2,15 Hz, 1H) 3,83 - 3,97 (m, 4H) 3,47 - 3,62 (m, 4H) 1,98 - 2,06 (m, 3H). *m/z* (ESI, +va) 503,1 $(M+H)^+$.

Tabla 10: Los compuestos de referencia 10-2 a 10-13 se prepararon según el procedimiento descrito en el Método 10, Etapas 1-9, anterior de la siguiente forma:

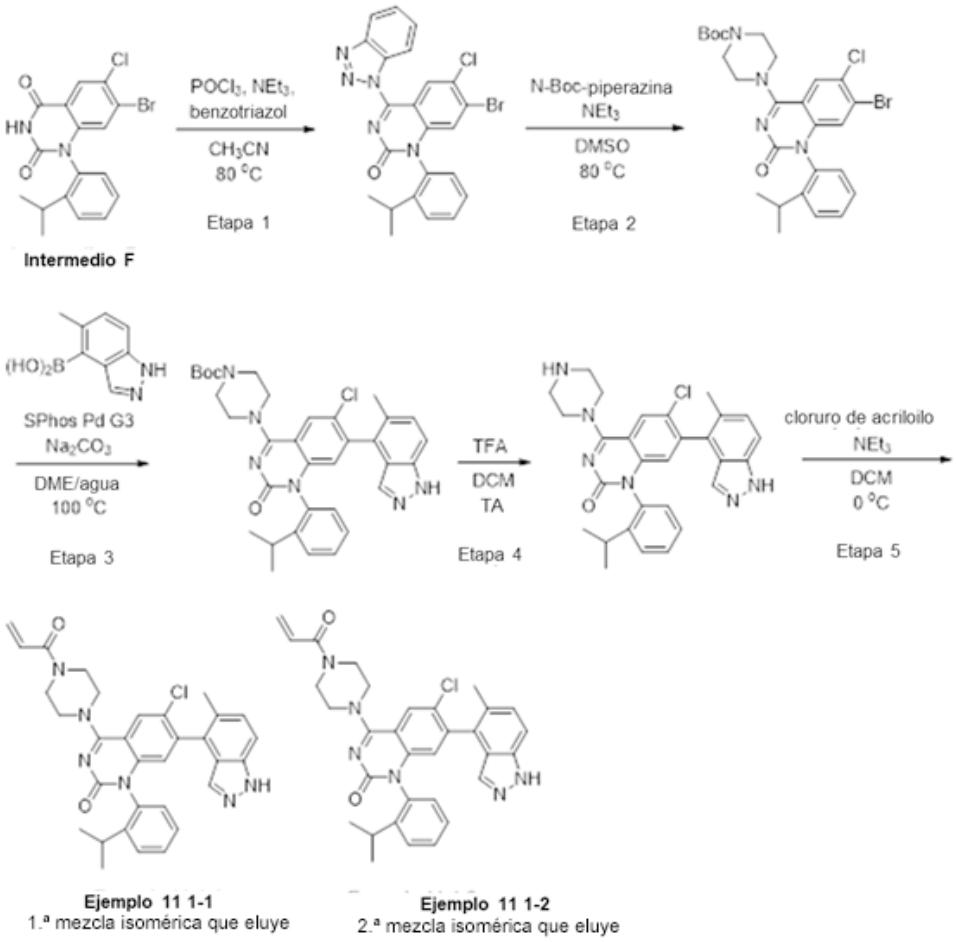
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
10-2		1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(2-metoxifenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona	-	Etapa 9: ácido 2-metoxibencenoborónico
10-3		1-(4-(7-cloro-4-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido (5-cloro-2-metilfenil)borónico (Combi-blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
10-4		1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(2-(2-propanil)fenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido 2-isopropilfenilborónico (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.)
10-5		1-(4-(7-cloro-4-(2-etilfenil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido 2-etilbencenoborónico (Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
10-6		1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-metil-3-piridinil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: pinacol éster de ácido 4-metilpiridina-3-borónico (a 60 ºC)
10-7		1-(4-(7-cloro-4-(2,6-dimetilfenil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido 2,6-dimetilfenilborónico (a 80 ºC)
10-8		1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(2-metil-3-piridinil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: pinacol éster de ácido 2-metilpiridina-3-borónico (Frontier Scientific, Inc. Logan, UT, EE.UU.)
10-9		1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(1H-indol-4-il)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido 1H-indol-4-il-4-borónico
10-10		1-(4-(7-cloro-4-(2-ciclopropilfenil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido 2-ciclopropilbencenoborónico (Combi-Phos Catalysts, Inc., Trenton, NJ, EE.UU.)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Cambios al método	Reactivo
10-11		1-(4-(7-cloro-4-(2-clorofenil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido 2-clorofenilborónico (Matrix Scientific, Columbia, SC, EE.UU.)
10-12		1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	-	Etapa 9: ácido (5-metil-1H-indazol-4-il)borónico (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA, EE.UU.)
10-13		1-(4-(4,7-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	Omitir la etapa 9	-

Método 11

Ejemplo 11-1: 6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona



Etapa 1: 4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona. Se agregó oxicloruro de fósforo (1,204 ml, 7,85 mmol) a una mezcla agitada de 7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio F, 515 mg, 1,308 mmol), trietilamina (3,31 ml, 23,55 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (2,01 g, 16,87 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se vertió lentamente el filtrado en agua rápidamente agitada (150 ml) a ~10 °C. La suspensión acuosa se agitó durante 15 minutos antes de su extracción dos veces con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener la 4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona bruta. m/z (ESI) M+H: 494,0.

Etapa 2. 4-(7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (268 mg, 1,438 mmol) a una mezcla agitada de 4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)quinazolin-2(1H)-ona en bruto (647 mg, 1,308 mmol) y trietilamina (3,68 ml, 26,2 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (75 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) dio 4-(7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,79 (1H, s) 7,49 - 7,59 (2H, m) 7,36 - 7,42 (1H, m) 7,11 (1H, d, *J* = 7,63 Hz) 6,80 (1H, s) 3,79 - 3,92 (4H, m) 3,62 - 3,73 (4H, m) 2,60 (1H, spt, *J* = 6,80 Hz) 1,49 - 1,54 (9 H, m) 1,22 (3H, d, *J* = 6,85 Hz) 1,08 (3H, d, *J* = 6,85 Hz). m/z (ESI) M+H: 561,0.

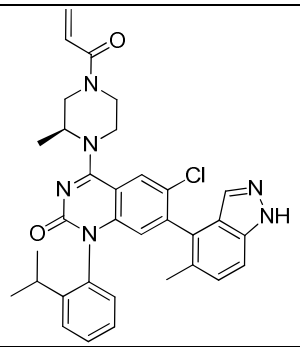
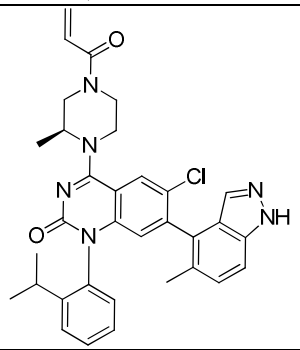
Etapa 3. 4-(6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se mezclaron 4-(7-bromo-6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (115 mg, 205 mmol), 4-borono-5-metil-1h-indazol (0,144 ml, 0,819 mmol, Ark Pharm Inc., Arlington Heights, IL, EE.UU.), Sphos Pd G3 (0,016 ml, 0,020 mmol) y carbonato de sodio (2 M acuoso,

0,409 ml, 0,819 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) en una atmósfera de argón en un frasco cerrado. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % (3:1 EtOAc/EtOH) en heptano) dio 4-(6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. m/z (ESI) M+H: 613,2.

Etapa 4: 6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona. Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,71 mmol) a una mezcla agitada de 4-(6-cloro-1-(2-isoproplfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (78 mg, 0,127 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona en bruto m/z (ESI) M+H: 513,2.

Etapa 5: 6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona. Se agregó cloruro de acriloilo (10,33 µl, 0,127 mmol) a una mezcla agitada de 6-cloro-1-(2-isopropilfenil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2(1H)-ona (65 mg, 0,127 mmol) y trietilamina (0,178 ml, 1,267 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 minutos. Se agregó cloruro de acriloilo adicional (5,17 µl, 0,064 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 a 80 % (EtOAc/EtOH 3:1) en heptano) produjo el producto impuro. La purificación cromatográfica adicional del producto impuro (gel de sílice, 0 a 100 % acetona en heptano) produjo diasterómeros individuales. 6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona (Ejemplo 11-1-1), fue el primer diastereómero en eluir. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,28 (1H, s a) 7,94 (1H, s) 7,35 - 7,49 (4H, m) 7,25 - 7,31 (2H, m) 7,11 (1H, d, *J* = 7,67 Hz) 6,64 (1H, dd, *J* = 16,79, 10,57 Hz) 6,54 (1H, s) 6,41 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,87 Hz) 5,81 (1H, dd, *J* = 10,57, 1,66 Hz) 3,83 - 4,07 (8 H, m) 2,74 (1H, spt, *J* = 6,84 Hz) 2,13 (3H, s) 1,23 (3H, d, *J* = 6,84 Hz) 1,04 (3H, d, *J* = 6,84 Hz). m/z (ESI) M+H: 567,2. El segundo diastereómero en eluir se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 al 80 % (3:1 EtOAc/EtOH) en heptano) para dar 6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona (Ejemplo 11-1-2). ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 10,37 (1H, s a) 7,94 (1H, s) 7,34 - 7,50 (4H, m) 7,21 - 7,31 (2H, m) 7,13 (1H, d, *J* = 7,67 Hz) 6,64 (1H, dd, *J* = 16,90, 10,68 Hz) 6,55 (1H, s) 6,41 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,66 Hz) 5,81 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,55 Hz) 3,83 - 4,08 (8 H, m) 2,70 (1H, spt, *J* = 6,84 Hz) 2,13 (3H, s) 1,22 (3H, d, *J* = 6,84 Hz) 1,03 (3H, d, *J* = 6,84 Hz). m/z (ESI) M+H: 567,2.

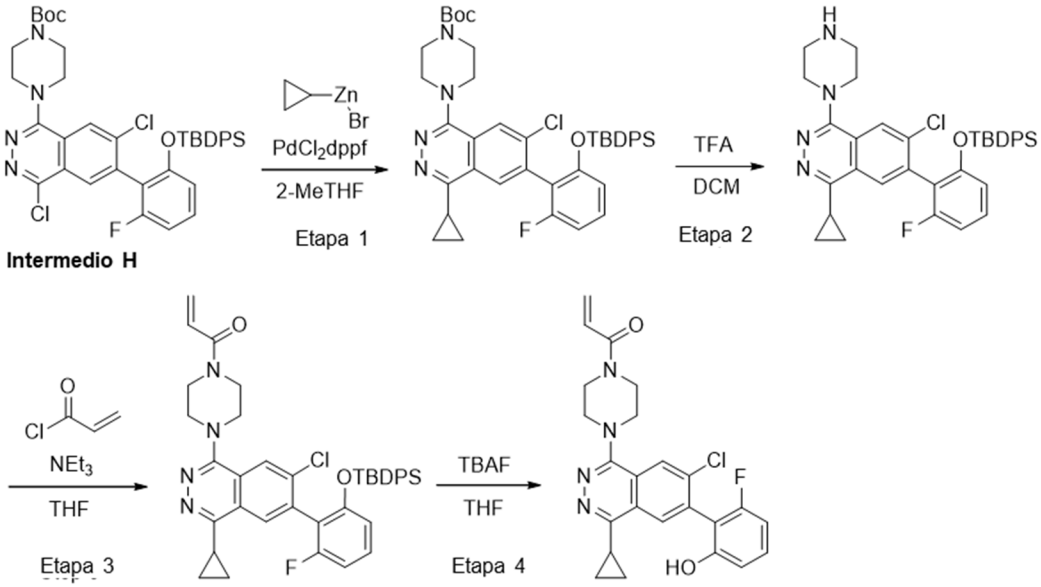
Tabla 11: Los compuestos 11-3 y 11-4 se prepararon conforme al procedimiento descrito en las etapas 1-5 del método 11 anterior de la siguiente forma:

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	Reactivo	Isómero
11-2-1		6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	Etapa 2: (S)-4-n-boc-2-metilpiperazina (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, EE.UU.), analizada a temperatura ambiente durante la noche.	1.ª mezcla isomérica que eluye
11-2-2		6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	Etapa 2: (S)-4-n-boc-2-metilpiperazina (CNH Technologies, Inc., Woburn, MA, EE.UU.), analizada a temperatura ambiente durante la noche.	2.ª mezcla isomérica que eluye

Sección 2 - Ejemplos individuales

Ejemplo de referencia 12

1-(4-(7-Cloro-4-ciclopropil-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Intermedio H

Etapa 1: 4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en complejo con diclorometano (0,033 g, 0,041 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (2,0 ml) a un frasco de 20 ml que contiene 4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H, 0,060 g, 0,082 mmol). Se tapó la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar bromuro de ciclopropilcinc (0,5 M en THF, 0,820 ml, 0,410 mmol; Rieke Metals, Lincoln, NE, EE.UU.) mediante jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se separó entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (24 g de gel de sílice, acetona 0 al 30 % en heptano) para obtener 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,31-8,38 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 6,99-7,09 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 1H), 6,36-6,47 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,37-3,51 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 9H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,00-1,15 (m, 2H), 0,61-0,71 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 737,4.

Etapa 2: 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropil-1-(piperazin-1-il)ftalazina. Se agregó ácido trifluoroacético (0,316 ml, 4,10 mmol) a una solución de 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en DCM (0,7 ml). Se tapó la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropil-1-(piperazin-1-il)ftalazina. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,30-8,36 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 4H), 6,97-7,09 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,36-6,46 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 1H), 1,30-1,33 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 637,2.

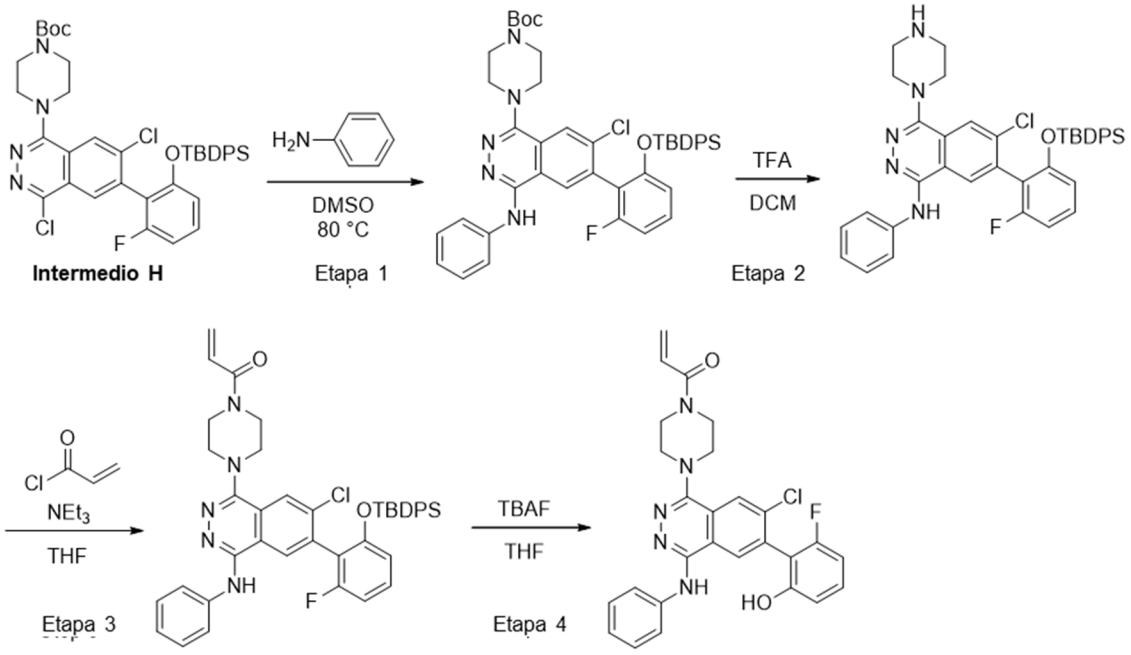
Etapa 3: 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agregaron trietilamina (16 µl, 0,114 mmol) y diclorometano (1,0 ml) a un frasco de 20 ml que contenía 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropil-1-(piperazin-1-il)ftalazina (0,023 g, 0,036 mmol). Se tapó la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar cloruro de acriloilo (4,0 µl, 0,049 mmol) mediante jeringa. Se tapó la mezcla de reacción y se continuó su agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 ml) y se diluyó con DCM (10 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 1-(4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,32-8,38 (m, 1H), 8,16-8,24 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 6,98-7,10 (m, 1H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,60-6,72 (m,

1H), 6,41-6,47 (m, 1H), 6,31-6,40 (m, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,79-4,08 (m, 4H), 3,44-3,62 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 1H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,62-0,68 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 691,2.

Etapa 4: 1-(4-(7-Cloro-4-ciclopropil-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Se agregó tetrahidrofurano (2,0 ml) a un frasco de 20 ml con 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopropilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,022 g, 0,032 mmol) seguido de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,070 ml, 0,070 mmol). Se tapó el frasco y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (24 g de gel de sílice, MeOH 0 al 5 % en DCM) para obtener 1-(4-(7-cloro-4-ciclopropil-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H). *m/z* (ESI) M+H: 453,2.

Ejemplo de referencia 13

1-(4-(4-Anilino-7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: 4-(6-(2-((*Terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-(fenilamino)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó dimetilsulfóxido (2,0 ml) a un frasco de 20 ml con 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,060 g, 0,082 mmol) seguido de anilina (0,075 ml, 0,820 mmol). Se tapó el frasco y se calentó a reflujo a 80 °C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 × 10 ml). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (40 g de gel de sílice, 0 al 30 % EtOAc en heptano) para obtener 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-(fenilamino)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,17-8,25 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,60-7,69 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,57-6,66 (m, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 4H), 3,32-3,43 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 9H), 0,69-0,75 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 788,2.

Etapa 2: 7-(2-((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-N-fenil-4-(piperazin-1-il)ftalazin-1-amina. Análogamente a la etapa 2 del ejemplo 12, la reacción de 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-(fenilamino)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo suministró 7-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-N-fenil-4-(piperazin-1-il)ftalazin-1-amina. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,19-8,26 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 5H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,32-7,37 (m, 5H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 1H), 6,59-6,67 (m, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H), 3,35-3,47 (m, 4H), 3,16-3,27 (m, 4H), 0,70-0,76 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 688,2.

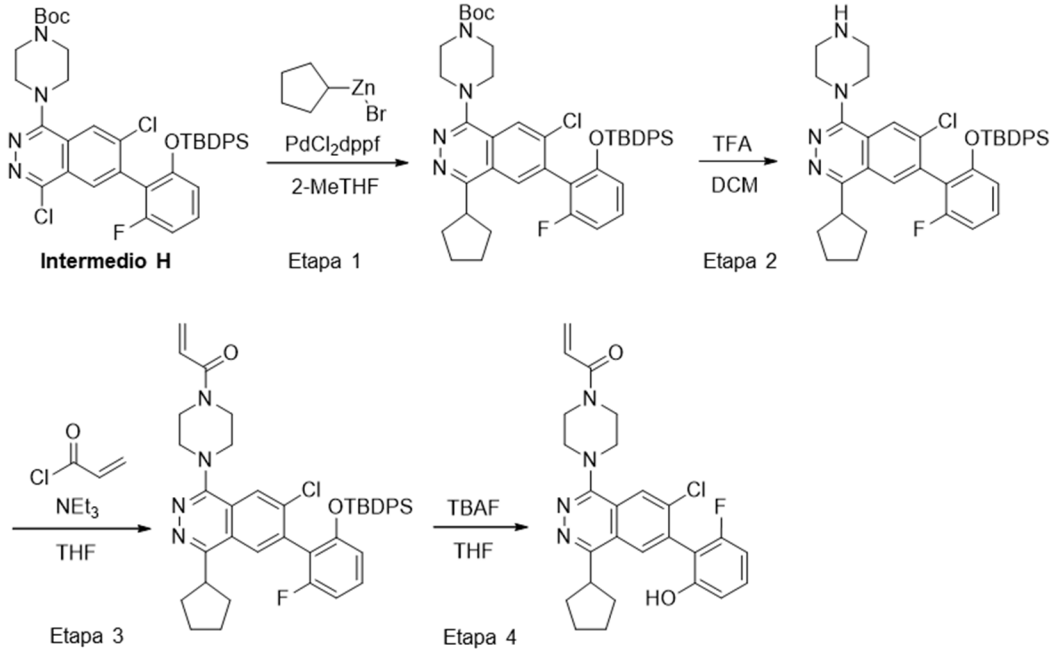
Etapa 3: 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-(fenilamino)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Análogamente a la etapa 3 del ejemplo 12, la reacción de 7-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-N-fenil-4-(piperazin-1-il)ftalazin-1-amina suministró 1-(4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-(fenilamino)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,16-8,24 (m, 1H), 7,77-7,84

(m, 1H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 6H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,65-6,71 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,30-6,39 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,86-4,05 (m, 4H), 3,37-3,53 (m, 4H), 0,69-0,75 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 742,3.

Etapa 4: 1-(4-(4-Anilino-7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Análogamente a la etapa 4 del ejemplo 12, la reacción de 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-(fenilamino)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona suministró 1-(4-(4-anilino-7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H). *m/z* (ESI) M+H: 504,2.

Ejemplo de referencia 14

1-(4-(7-Cloro-4-ciclopentil-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Análogamente a la etapa 1 del ejemplo 12, la reacción de 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio H) y bromuro de ciclopentilcinc (0,5 M en THF, Rieke Metals, Lincoln, NE) suministró 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,18-8,22 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,09 (d a, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,37-6,44 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,44-3,51 (m, 4H), 2,03-2,23 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 3H), 1,51-1,54 (m, 9H), 0,62-0,67 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 765,2.

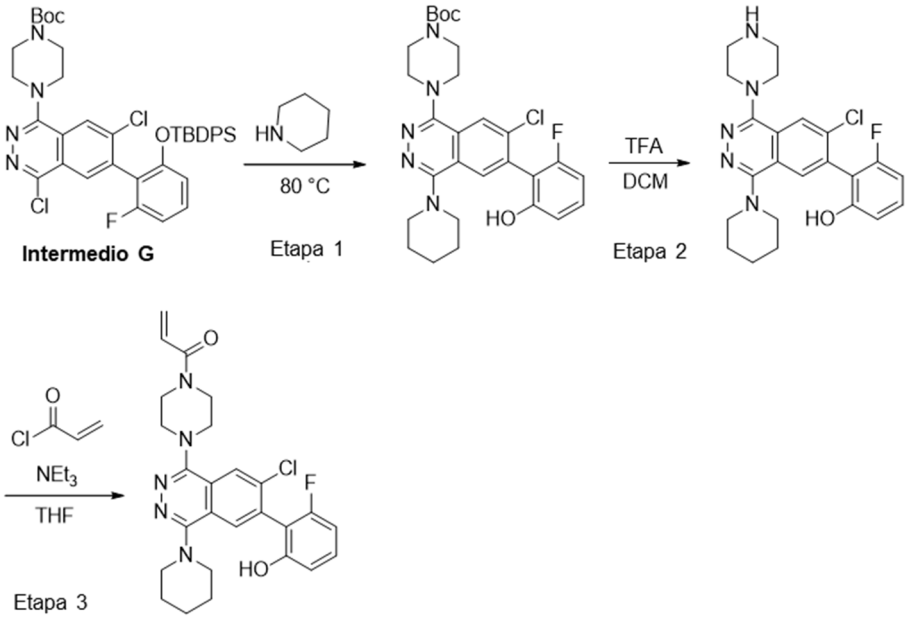
Etapa 2: 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentil-1-(piperazin-1-il)ftalazina. Análogamente a la etapa 2 del ejemplo 12, la reacción de 4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo suministró 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentil-1-(piperazin-1-il)ftalazina. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,17-8,21 (m, 1H), 8,12-8,16 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,37-6,45 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 4H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,08-2,12 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 3H), 0,59-0,67 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 665,2.

Etapa 3: 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Análogamente a la etapa 3 del ejemplo 12, la reacción de 6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentil-1-(piperazin-1-il)ftalazina suministró 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,18-8,25 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 4H), 6,99-7,10 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,73-5,81 (m, 1H), 3,84-4,07 (m, 4H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,49-3,65 (m, 4H), 1,80-1,96 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 4H), 0,62-0,67 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 719,2.

Etapa 4: 1-(4-(7-Cloro-4-ciclopentil-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Análogamente a la etapa 4 del ejemplo 12, la reacción de 1-(4-(6-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-7-cloro-4-ciclopentilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona suministró 1-(4-(7-cloro-4-ciclopentil-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H). *m/z* (ESI) M+H: 481,2.

Ejemplo de referencia 15

1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



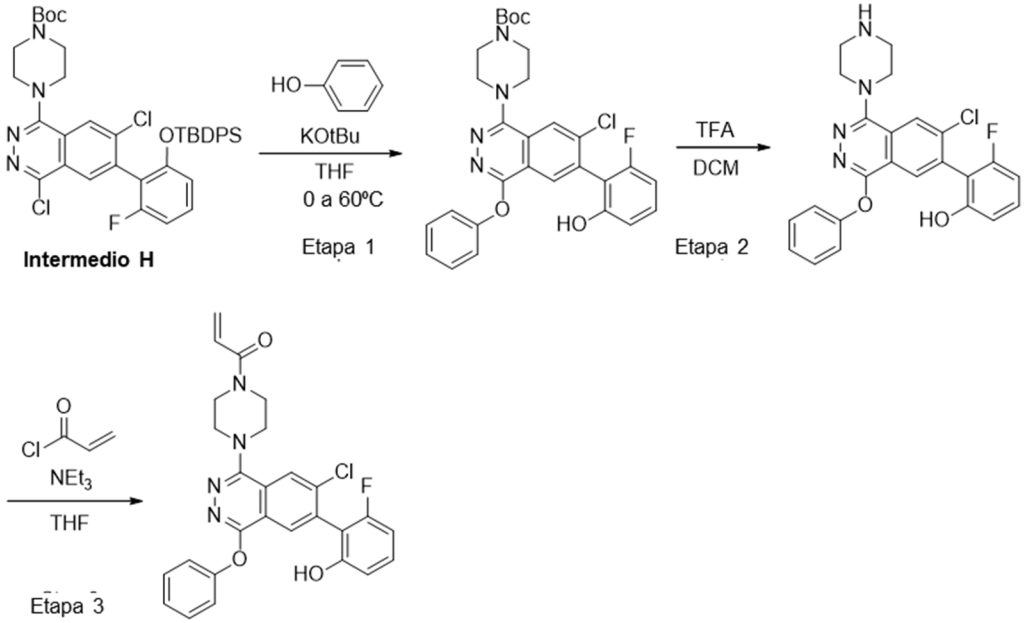
Etapa 1: 4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó piperidina (1,0 ml, 10,10 mmol) a un frasco de 20 ml con 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio H, 0,060 g, 0,082 mmol). Se tapó el frasco y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,09-8,14 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 4H), 3,30-3,44 (m, 8H), 1,72-1,81 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,48-1,53 (m, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 542,2.

Etapa 2: 2-(7-Cloro-1-(piperazin-1-il)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-6-il)-3-fluorofenol. Análogamente a la etapa 2 del ejemplo 12, la reacción de 4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo suministró 2-(7-cloro-1-(piperazin-1-il)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-6-il)-3-fluorofenol. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,09-8,13 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 6,75-6,82 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 4H), 3,12-3,21 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 4H), 1,64-1,69 (m, 2H). *m/z* (ESI) M+H: 442,2.

Etapa 3: 1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Análogamente a la etapa 3 del ejemplo 12, la reacción de 2-(7-cloro-1-(piperazin-1-il)-4-(piperidin-1-il)ftalazin-6-il)-3-fluorofenol suministró 1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-piperidinil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H). *m/z* (ESI) M+H: 496,2.

Ejemplo de referencia 16

1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-fenoxi-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



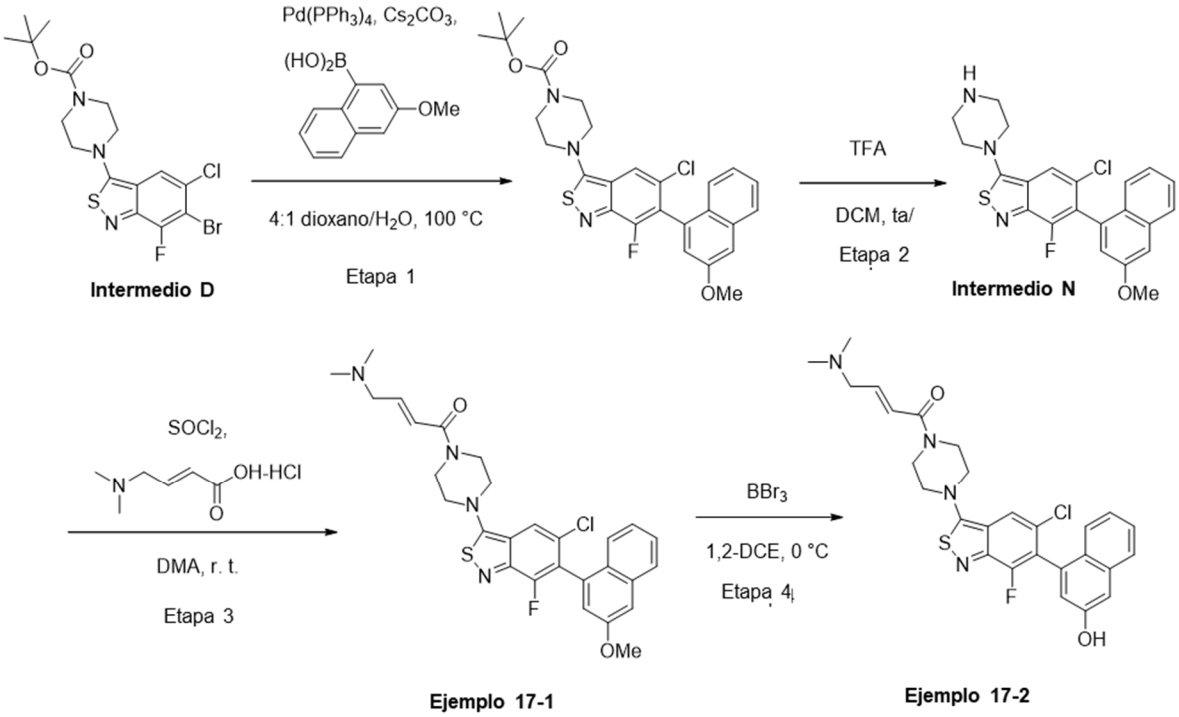
Etapa 1: 4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-fenoxiftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se cargaron fenol (0,130 g, 1,381 mmol) y tetrahidrofurano (3,0 ml) en un matraz de fondo redondo seco de 50 ml. Se enfrió la mezcla a 0 °C antes de agregar *t*-butóxido de potasio (0,153 g, 1,367 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos antes de calentarla a temperatura ambiente y agitarla durante 30 minutos. Se agregó 4-(6-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-4,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio H, 0,100 g, 0,137 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc (30 ml) y agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc (20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (40 g de gel de sílice, acetona 10 al 50 %) para obtener 4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-fenoxiftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: *m/z* (ESI) M+H: 551,2.

Etapa 2: 2-(7-cloro-4-fenoxi-1-(piperazin-1-il)ftalazin-6-il)-3-fluorofenol. De manera análoga a la etapa 2 del ejemplo 12, la reacción de 4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-fenoxiftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato produjo 2-(7-cloro-4-fenoxi-1-(piperazin-1-il)ftalazin-6-il)-3-fluorofenol. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,37-8,42 (m, 1H), 8,14-8,19 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,76-6,87 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 4H). *m/z* (ESI) M+H: 451,2.

Etapa 3: 1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-fenoxi-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Análogamente a la etapa 3 del ejemplo 12, la reacción de 2-(7-cloro-4-fenoxi-1-(piperazin-1-il)ftalazin-6-il)-3-fluorofenol suministró 1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-fenoxi-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (CLOROFORMO-*d*) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H). *m/z* (ESI) M+H: 505,2.

Ejemplos de referencia 17-1 y 17-2

(2*E*)-1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona (Ejemplo 17-1) y (2*E*)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona (Ejemplo 17-2)



Etapa 1:4-(5-Cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se desgasificó una suspensión de 4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio D, 459 mg, 1,02 mmol), ácido (3-metoxinaftalen-1-il)borónico (823 mg, 4,07 mmol) y carbonato de cesio (1,33 g, 4,07 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) con una corriente de argón. Se agregó tetrakis(trifenilfosfino)paladio (118 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente con una corriente de argón. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 23 horas. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (60 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-2 % MeOH en DCM) para proveer 4-(5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* (ESI) M+H: 528,0.

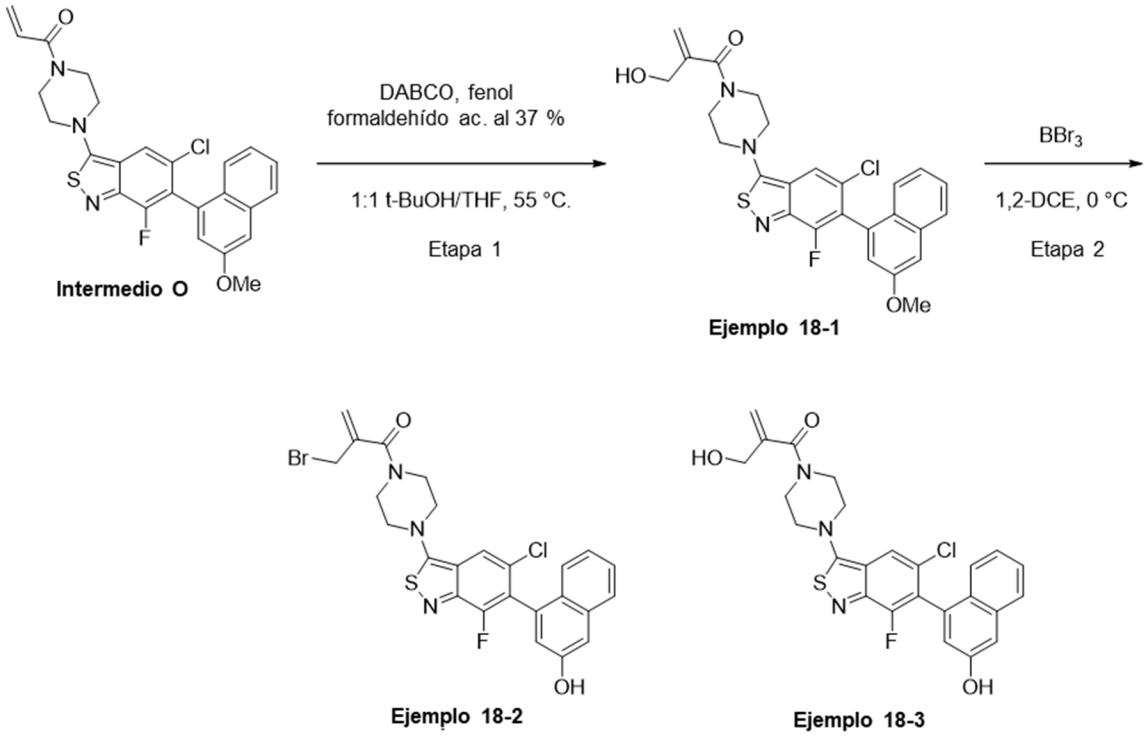
Etapa 2: 5-Cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol. Se agregó ácido trifluoroacético (1,04 ml, 13,9 mmol) a una solución de 4-(5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (327 mg, 0,56 mmol) en DCM (6 ml) mediante jeringa. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego, se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-25 % MeOH en DCM) para proporcionar la sal mono-TFA de 5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol. m/z (ESI) M+H: 428,0.

Etapa 3: (2*E*)-1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona. Se agregó cloruro de tionilo (41 µl, 0,69 mmol) a una solución de 5-cloro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol (74 mg de la sal mono-TFA, 0,14 mmol) y clorhidrato de ácido *trans*-4-dimetilaminocrotonoico (38 mg, 0,23 mmol) en DMA (2 ml) mediante jeringa. La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM/MeOH 8:1. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-15 % MeOH en DCM) para proporcionar (2*E*)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,68 (m, 4H), 3,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H). *m/z* (ESI) M+H: 539,2.

Etapa 4: (2*E*)-1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona. Se agregó tribromuro de boro (1,0 M en hexanos, 218 µl, 0,22 mmol) gota a gota mediante jeringa a una solución de (2*E*)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona (23,5 mg, 0,044 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a 0 °C. La suspensión amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 2,75 horas y luego se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (4 ml). Se extrajo la mezcla dos veces con una mezcla 4:1 de DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-18 % MeOH en DCM) para proporcionar (2*E*)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-(dimetilamino)-2-buten-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H). *m/z* (ESI) M+H: 525,0.

Ejemplos de referencia 18-1 a 18-3

1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-(hidroximetil)-2-propen-1-ona. (Ejemplo 18-1) y 2-(bromometil)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona (Ejemplo 18-2) y 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-(hidroximetil)-2-propen-1-ona (Ejemplo 18-3)



Etapa 1: 1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-(hidroximetil)-2-propen-1-ona. Se colocó una solución de 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermedio O, 29 mg, 0,06 mmol) en *terc*-butanol (0,4 ml) y agua (0,4 ml). Se agregaron fenol (5,7 mg, 0,06 mmol), DABCO (20,3 mg, 0,18 mmol) y formaldehído (solución acuosa al 37 %, 24 µl, 0,24 mmol) de forma secuencial. Se tapó la solución resultante y se calentó a 55 °C durante 29 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se dividió entre agua (6 ml) y DCM/MeOH 10:1. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM/MeOH 10:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-3,5 % MeOH en DCM) para proporcionar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-(hidroximetil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,20 (s a, 1H), 5,14 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H). *m/z* (ESI) M+H: 512,0.

Etapa 2: 2-(Bromometil)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona y 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-(hidroximetil)-2-propen-1-ona. Se agregó una solución de tribromuro de boro (1,0 M en hexanos, 167 µl, 0,17 mmol) gota a gota mediante jeringa a una solución de 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-(hidroximetil)-2-propen-1-ona (17,1 mg, 0,033 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 40 minutos antes de su inactivación con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml). Se extrajo la mezcla

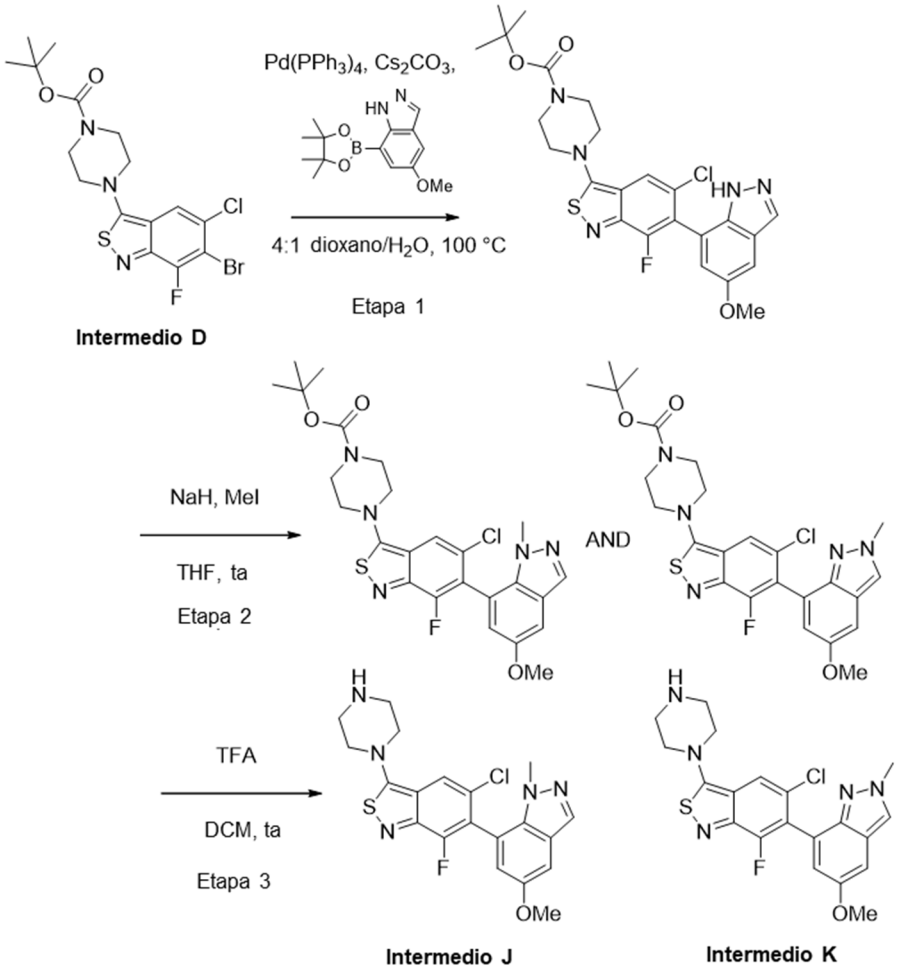
dos veces con una mezcla 4:1 de DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-7 % MeOH en DCM) para obtener productos.

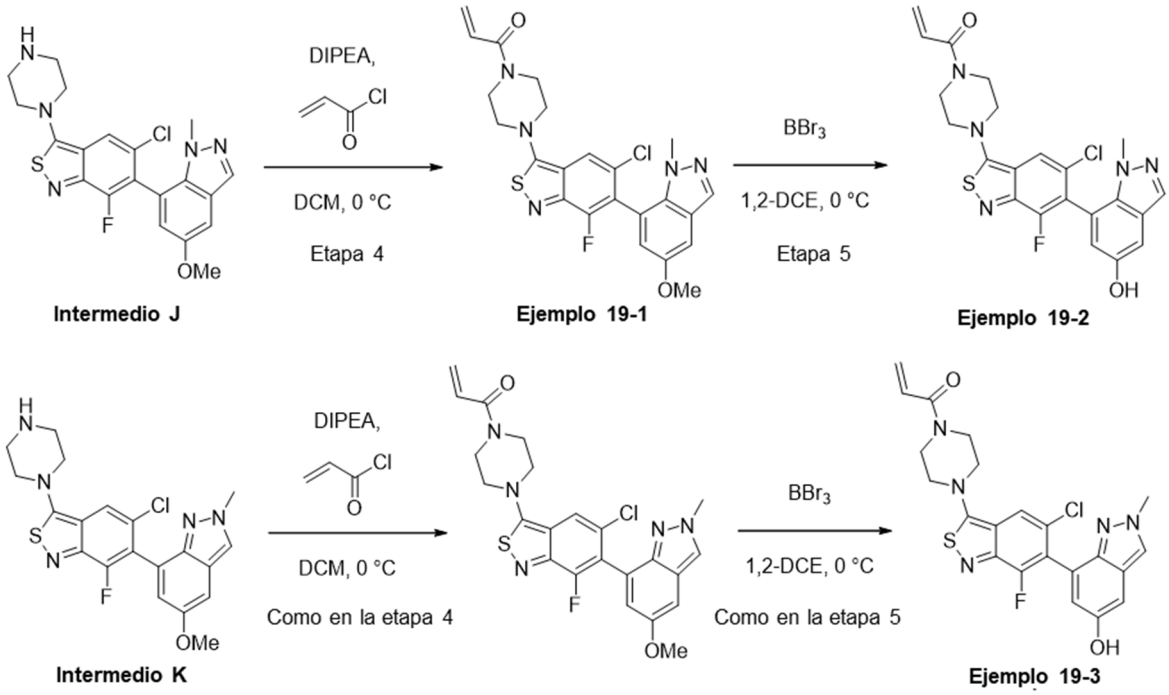
Primer pico de elución: 2-(Bromometil)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H). *m/z* (ESI) M+H: 560,0

Segundo pico de elución: 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)-2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,20 (s a, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H). *m/z* (ESI) M+H: 498,0

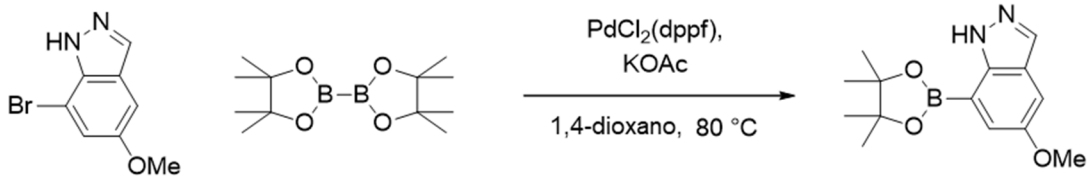
Ejemplos de referencia 19-1 a 19-3

1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona (Ejemplo 19-1) y 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona (Ejemplo 19-2) y 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona (Ejemplo 19-3)





Etapa 1: 4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se desgasificó con una corriente de argón una suspensión de Intermedio D (232 mg, 0,51 mmol), 5-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (535 mg, 1,95 mmol, vea la síntesis más adelante) y carbonato de cesio (636 mg, 1,95 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). Se agregó tetrakis(trifenilfosfino)paladio (59 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasificó nuevamente con una corriente de argón. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se dividió entre salmuera (40 ml) y EtOAc. Se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-4,5 % DCM/MeOH) para proporcionar 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LCMS-ESI (POS.) m/z: 518,2 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 4H), 3,54-3,60 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).



5-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol. Se desgasificó una suspensión de 7-bromo-5-metoxi-1*H*-indazol (1,00 g, 4,40 mmol, Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.), acetato de potasio (1,30 g, 13,2 mmol) y bis(pinocolato)diboro (1,23 g, 4,84 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) con una corriente de argón. Se agregó el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) con diclorometano (108 mg, 0,13 mmol) y se desgasificó nuevamente con una corriente de argón. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante 2 días. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y se dividió entre agua (50 ml) y EtOAc. Se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 2-65 % EtOAc/heptano) para proporcionar 5-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol. LCMS-ESI (POS.) m/z: 275,1 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 44,5 mg, 1,1 mmol) a una solución de 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1H-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (115 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml). Luego de 10 minutos, se agregó yodometano (69 µl, 1,1 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de dividirla entre cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y DCM. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio

anhidro y se concentraron para obtener una mezcla de 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. La mezcla en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS-ESI (POS.) m/z: 532,0 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol (Intermedio J) y 5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol (Intermedio K). Se agregó ácido trifluoroacético (484 µl, 6,5 mmol) a una solución de la mezcla en bruto de 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (143 mg) en DCM (6 ml) mediante jeringa. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-25 % DCM/MeOH).

Primer pico de elución: La sal mono-TFA de 5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol (**Intermedio J**). LCMS-ESI (POS.) m/z: 432,0 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 4H).

Segundo pico de elución: La sal mono-TFA de 5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[*c*]isotiazol (**Intermedio K**). LCMS-ESI (POS.) m/z: 432,0 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Se agregó gota a gota mediante jeringa DIPEA (104 µl, 0,60 mmol) a una solución helada de sal mono-TFA del Intermedio J (108 mg, 0,20 mmol) en DCM (5 ml) seguida de cloruro de acriloilo (24 µl, 0,30 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas y luego se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-7 % DCM/MeOH) para proporcionar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. LCMS-ESI (POS.) m/z: 486,0 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).

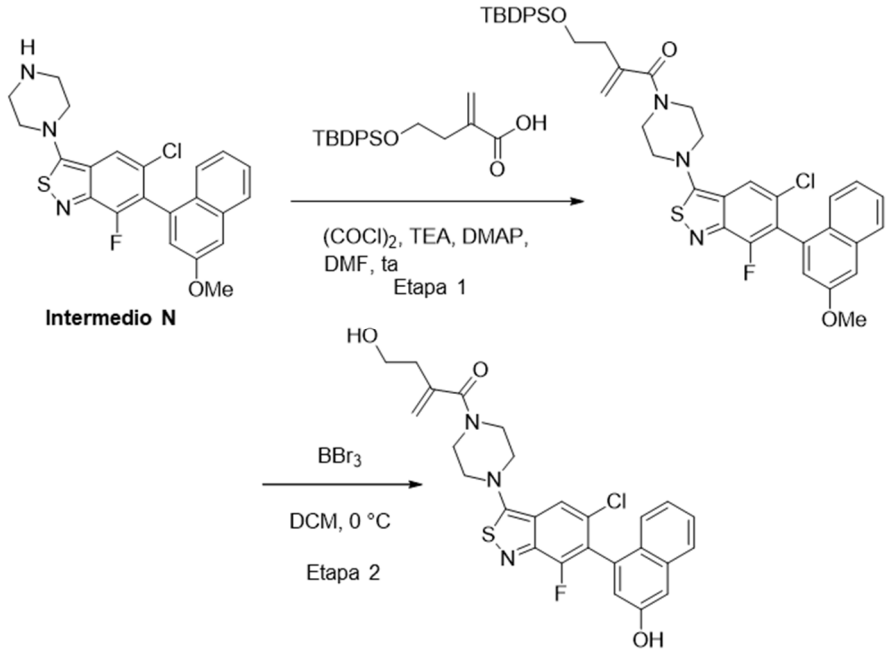
Etapa 5: 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Se agregó solución de tribromuro de boro (1,0 M en hexanos, 746 µl, 0,75 mmol) gota a gota mediante jeringa a una solución helada de 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-metoxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (72,5 mg, 0,15 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 3,75 horas y luego se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo dos veces con una mezcla 4:1 de DCM/MeOH. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 0-6 % DCM/MeOH) para proporcionar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-1-metil-1*H*-indazol-7-il)benzo[*c*]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. LCMS-ESI (POS.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).

Para la síntesis de 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona.

Usando el Intermedio K de la Etapa 3, las Etapas 4 y 5 se realiza como anteriormente para suministrar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(5-hidroxi-2-metil-2*H*-indazol-7-il)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. LCMS-ESI (POS.) m/z: 472,0 $(M+H)^+$. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 20

1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-hidroxi-2-metilideno-1-butanona

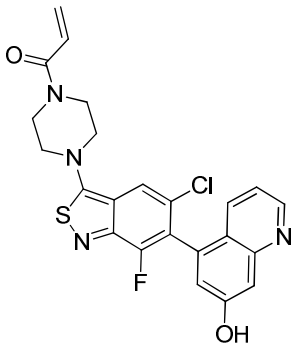


Etapa 1: 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)-2-metilenobutan-1-ona. Se agregó una solución de cloruro de oxalilo 2 M (0,21 ml, 0,43 mmol) a 0 °C a una solución de ácido 4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-2-metilenobutanoico (101 mg, 0,29 mmol, preparado conforme a Pihko, P.M., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2538-2541 y Greaney, M.F., *Org. Lett.*, 2007, 9, 1931-1934) en DCM (2 ml) seguido por una cantidad catalítica de DMF (5 µl). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, se diluyó con DCM (1 ml) y se agregó a una solución de 5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)-3-(piperazin-1-il)benzo[c]isotiazol (Intermedio N, 122 mg, 0,29 mmol), trietilamina (0,20 ml, 1,43 mmol) y DCM (2 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agregó DMAP (2 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0-50 % EtOAc:heptanos) para dar 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)-2-metilenbutan-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 4H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, $_6$H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, $_6$H), 3,53 (s a, 2H), 3,31 (s, 4H), 1,01 (s, 9H). *m/z* (ESI) M+H: 764.

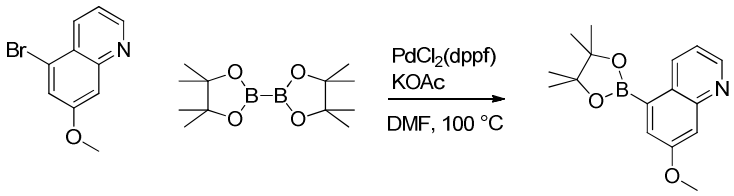
Etapa 2: 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-hidroxi-2-metilideno-1-butanona. A una solución de 4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-metoxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazin-1-il)-2-metilenbutan-1-ona (85 mg, 0,11 mmol) y DCM (2 ml) se agregó una solución 2 M de BBr_3 (0,28 ml, 0,56 mmol) en DCM a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con heptano 0-50 % en 3:1 EtOAc:EtOH) para dar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-4-hidroxi-2-metiliden-1-butanona. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 9,93 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (s a, 4H), 3,63 (s a, 4H), 3,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H). ^{19}FNMR (377 Mhz, DMSO-d_6) δ -123,8 (s, ^{1}F). *m/z* (ESI) M+H: 512.

Ejemplo de referencia 21

1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(7-hidroxi-5-quinolinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



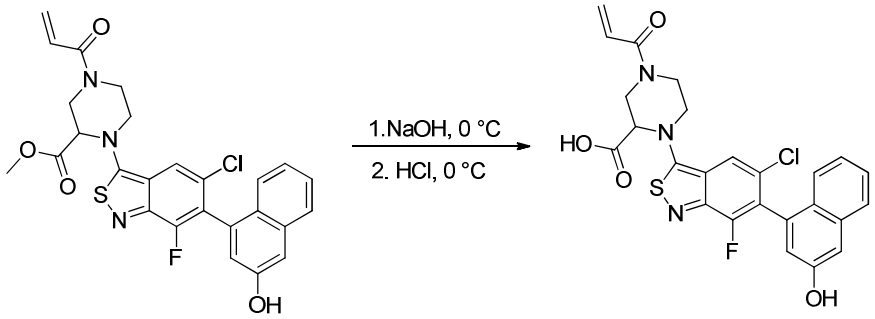
1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(7-hidroxi-5-quinolinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona se preparó a partir del **Intermedio D** por el **Método 1** usando 7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (síntesis a continuación) con los siguientes cambios: en la **Etapa 7**, S-Phos Pd G3, carbonato de potasio acuoso, y DME se usaron en la **Etapa 8-1**, se usó TFA/DCM, en la **Etapa 8-2**, DCE se usó como disolvente; y en la **Etapa 8-3**, se usó solución de tribromuro de bromo (1,0 M en DCE) para dar 1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(7-hidroxi-5-quinolinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, *J* = 4,2, 1,3 Hz, 1H) 7,72 - 7,78 (m, 2H) 7,64 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H) 7,16 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H) 6,56 - 6,66 (m, 1H) 6,40 (dd, *J* = 16,8, 1,6 Hz, 1H) 5,78 - 5,87 (m, 1H) 4,01 (s a, 2H) 3,89 (s a, 2H) 3,50 - 3,60 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, $CDCl_3$) δ -121,33 (s, 1F). MS (ESI, +va) *m/z*: 469,1 $(M + 1)^+$.



7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina. Se agitó una solución de 5-bromo-7-metoxiquinolina (0,407 g, 1,71 mmol, OxChem, Wood Dale, IL, EE.UU.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,912 g, 3,59 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,051 g, 0,070 mmol) y acetato de potasio (0,503 g, 5,13 mmol) en DMF (9 ml) a 90 °C durante 1 hora y luego, a 100 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 75 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se adsorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-80 % heptano/EtOAc) para dar 7-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina. MS (ESI, +va) *m/z*: 286,1 (M + 1)+.

Ejemplo de referencia 22

Ácido 1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-4-(2-propenoil)-2-piperazinacarboxílico

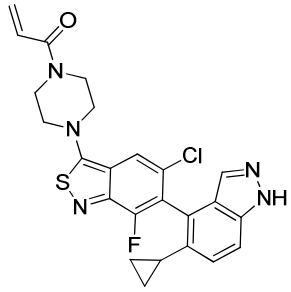


A una solución de 4-acriloil-1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxinaftalen-1-il)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-2-carboxilato de metilo (**Ejemplo 7-3**, 0,022 g, 0,042 mmol) en THF/EtOH (1:1; 6 ml) a 0 °C se añadió NaOH (5 N ac.; 1,0 ml, 5,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min. La reacción se acidificó con HCl 5 N a 0 °C, se extrajo

con EtOAc, y se purificó mediante HPLC para dar ácido 1-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-4-(2-propenoil)-2-piperazinacarboxílico. *m/z* (ESI, +va) 512,0 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 3,14 - 3,28 (m, 1H) 3,52 - 3,87 (m, 3H) 4,15 - 5,03 (m, 2H) 5,15 - 5,23 (m, 1H) 5,77 - 5,83 (m, 1H) 6,13 - 6,24 (m, 1H) 6,86 (s a, 1H) 7,06 - 7,12 (m, 1H) 7,20 - 7,30 (m, 3H) 7,38 - 7,49 (m, 1H) 7,76 - 7,84 (m, 1H) 8,07 - 8,13 (m, 1H) 9,98 (s a, 1H) 13,42 (s a, 1H).

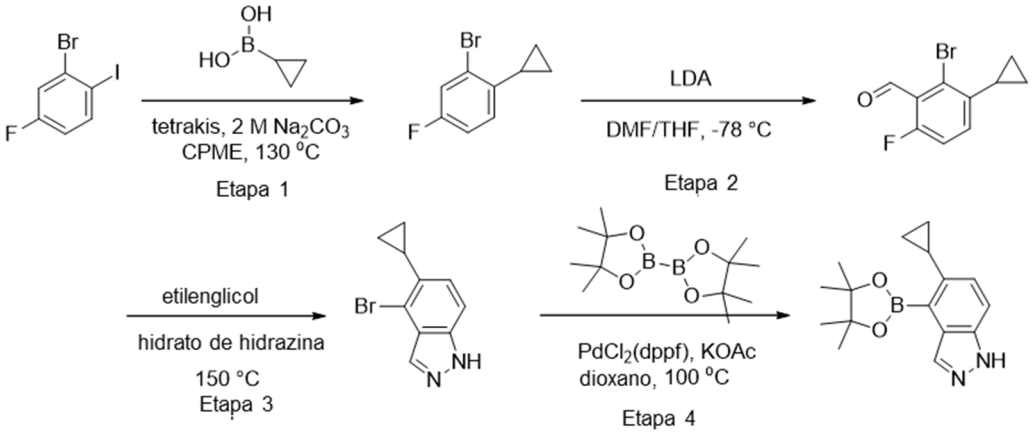
Ejemplo de referencia 23

1-(4-(5-cloro-6-(5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



El Ejemplo 23 se fabricó como se describe en el Método 1 usando ácido (5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)borónico ácido (véase la síntesis siguiente) en la Etapa 7, y omitiendo la Etapa 8-3. *m/z* (ESI, +va) 482,0 (M+H)+. ^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 12,92 - 13,19 (1H, m), 8,02 - 8,21 (1H, m), 7,47 - 7,60 (2H, m), 7,02 - 7,09 (1H, m), 6,80 - 6,93 (1H, m), 6,15 - 6,25 (1H, m), 5,71 - 5,82 (1H, m), 3,80 - 3,96 (4H, m), 3,60 - 3,72 (4H, m), 1,55 - 1,74 (1H, m), 0,72 - 0,79 (2H, m), 0,58 - 0,71 (2H, m).

Ácido (5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)borónico



Etapa 1: 2-bromo-1-ciclopropil-4-fluorobenceno. Se agregaron 2-bromo-4-fluoro-1-yodobenceno (22 g, 73,1 mmol) y ácido ciclopropilborónico (12,6 g, 146 mmol) en metiléter ciclopentílico (1,1 l) en un matraz de fondo redondo de 2 L a temperatura ambiente. Se agregó Na_2CO_3 (2 M ac.; 183 ml) y la reacción se desgasificó con gas N_2 durante 20 minutos. Se agregó tetrakis (8,45 g, 7,31 mmol) y la reacción se desgasificó nuevamente con gas N_2 durante 20 minutos. Entonces, se transfirió la mezcla de reacción a un autoclave de 5 L con una atmósfera de N_2 y se calentó a 130 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con dietiléter (200 ml). Se agregó agua (500 ml) al filtrado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con dietiléter (2 × 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se adsorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 100 % éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-1-ciclopropil-4-fluorobenceno. GC-MS m/z: 214/216 ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,23 (m, 1H), 6,95 (dt, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 2,09 (ddd, *J* = 13,8, 8,5, 5,4 Hz, 1H), 1,12 - 0,88 (m, 2H), 0,76 - 0,50 (m, 2H).

Etapa 2: 2-bromo-3-ciclopropil-6-fluorobenzaldehído. Se agregó 2-bromo-1-cicloproil-4-fluorobenceno (6,5 g, 30,2 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) en una atmósfera de N_2 en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se agregó LDA (18,1 ml, 36,3 mmol, 2 M en THF, 1,2 equiv.) gota a gota a -78 °C (la temperatura interna se mantiene entre -65 °C y -70 °C) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Luego, se agregó DMF (6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción (la temperatura interna se mantuvo entre -65 °C y -70 °C) y se agitó la reacción durante 3 horas a -78 °C. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y lentamente se

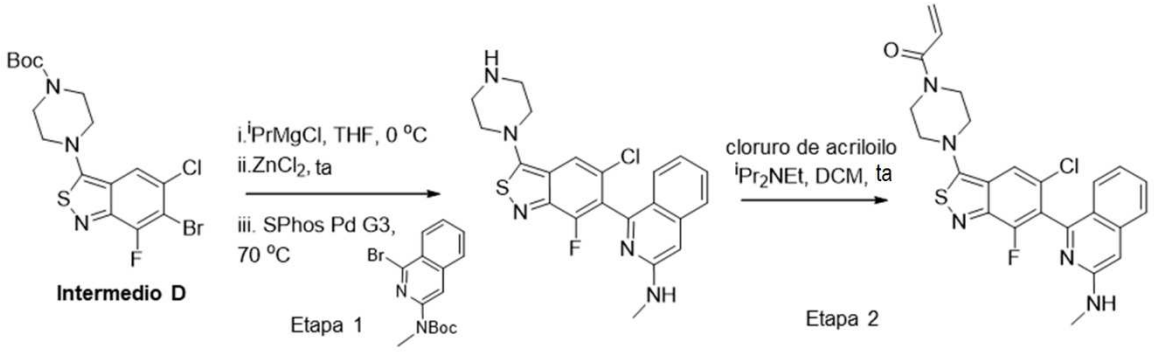
calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con dietiléter (200 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con una solución de salmuera (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se adsorbió sobre un lecho de gel de sílice y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0-2 % EtOAc/hexano) para proporcionar 2-bromo-3-ciclopropil-6-fluorobenzaldehido. GC-MS m/z: 242 ^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 10,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,15 (td, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,17 - 0,94 (m, 2H), 0,78 - 0,52 (m, 2H).

Etapa 3: 4-bromo-5-ciclopropil-1H-indazol. Se agregaron 2-bromo-3-ciclopropil-6-fluorobenzaldehído (4 g, 16,5 mmol) e hidrato de hidrazina (4,0 ml, 82 mmol) en etilenglicol (40 ml) en un tubo sellado de 100 ml. La reacción se agitó durante 2 horas a 90 °C y después se calentó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron agua helada (40 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 40 ml) y solución de salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio acuoso anhidro y se concentraron al vacío. El material en bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0-20 % EtOAc/hexano) para producir 4-bromo-5-ciclopropil-1H-indazol. El compuesto se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de fase inversa (YMC: C_{18}, 150 x 20 mm, 5 µm; fase móvil: TFA al 0,1 % en agua y acetonitrilo; velocidad de flujo: 15 ml/min) para dar el compuesto puro. MS (ESI ion positivo) m/z: 237/239,0 (M+1). ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 13,31 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,21 (tt, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 1,24 - 0,87 (m, 2H), 0,93 - 0,33 (m, 2H).

Etapa 4: Ácido 5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)borónico. Se agregaron 4-bromo-5-ciclopropil-1H-indazol (0,62 g, 2,6 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,996 g, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se agregó acetato de potasio (0,77 g, 7,84 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con gas N_2 durante 10 minutos. Se agregó aducto de DCM $PdCl_2$(dppf) (0,213 g, 0,261 mmol) a la mezcla de reacción. Se desgasificó nuevamente la mezcla de reacción con gas N_2 durante 10 minutos y luego se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el material en bruto se adsorbió en un tapón de gel de sílice y se purificó cromatográficamente (gel de sílice, 0-50 % EtOAc/hexano). El compuesto se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida preparativa en fase invertida (columna Grace; 0-70 % MeCN/agua) para proporcionar ácido 5-ciclopropil-1H-indazol-4-il)borónico. MS (ESI ion positivo) m/z: 285,2 (M+1). ^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,13 (c, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 1,4 Hz, 12H), 1,07 - 0,85 (m, 2H), 0,75 - 0,48 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 24

1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-(metilamino)-1-isoquinolinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: 1-(5-Cloro-7-fluoro-3-(piperazin-1-il)benzo[c]isotiazol-6-il)-*N*-metilisoquinolin-3-amina. Se agregó una solución de cloruro de isopropilmagnesio (solución 2,0 M en tetrahirdofurano, 0,050 ml, 0,100 mmol) a una solución de 4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio D, 30 mg, 0,067 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de agregar cloruro de cinc (solución 1,9 M en 2-metiltetrahidrofurano, 0,053 ml, 0,100 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. Se transfirió la mezcla de reacción a un frasco que contiene Sphos Pd G3 (5,76 mg, 6,66 µmol) y (1-bromoisoquinolin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (24,7 mg, 0,073 mmol, vea la síntesis más adelante) y se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción en bruto se diluyó con NH_4Cl sat. ac. (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 6-20 % MeOH en DCM produjo 1-(5-cloro-7-fluoro-3-(piperazin-1-il)benzo[c]isotiazol-6-il)-N-metilisoquinolin-3-amina. *m/z* (ESI, +va) 428,1 (M+H)+.

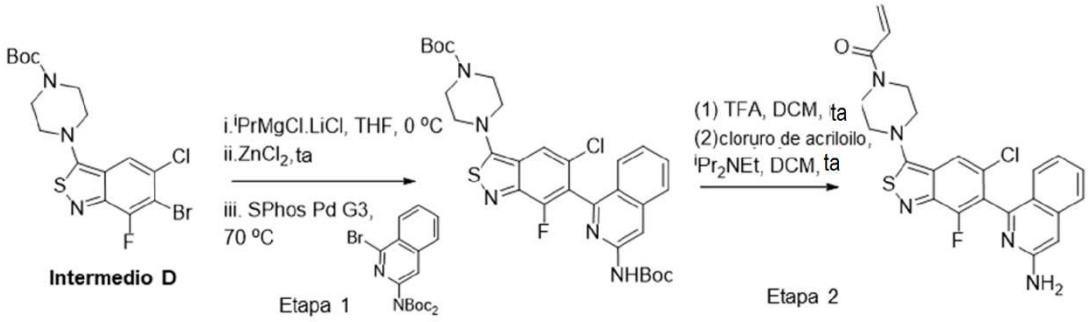
Síntesis de (1-bromoisoquinolin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo: Se agregó bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1 M en tetrahidrofurano, 1,79 ml, 1,79 mmol) a una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (200 mg, 0,897 mmol, Maybridge Chemical Co., Altrincham, RU) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 10 minutos antes de agregar una solución de Boc-anhídrido (0,208 ml, 0,897 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de diluirla con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con EtOAc 0-20 % en heptano produjo (1-bromoisoquinolin-3-il)carbamato de *terc*-butilo. *m/z* (ESI, +va) 345,0 (M+Na)+.

Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 22,52 mg, 0,563 mmol) a una solución de (1-bromoisoquinolin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,433 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de agregar yoduro de metilo (0,033 ml, 0,520 mmol). Luego de agitar la reacción durante la noche, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 0-10 % EtOAc en heptano dio (1-bromoisoquinolin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,25 (d, *J* = 8,61 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 7,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). *m/z* (ESI, +va) 359,1 (M+H)+.

Etapa 2: 1-(4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(3-(metilamino)-1-isoquinolinil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Procedimiento análogo a la Etapa 8-2 del Método 1. Purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 0-14 % MeOH en DCM durante 15 min. ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H). *m/z* (ESI, +va) 482,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 25

1-(4-(6-(3-Amino-1-isoquinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: 4-(6-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-1-il)-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Procedimiento análogo a la etapa 1 del ejemplo 25 con una solución 1,3 M de cloruro de isopropilmagnesio y litio en THF en lugar de una solución de cloruro de isopropilmagnesio y (1-bromo-3-isoquinolinil)-2-imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo) (síntesis más adelante) en lugar de (1-bromoisoquinolin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo. m/z (ESI, +va) 614,2 (M+H)+.

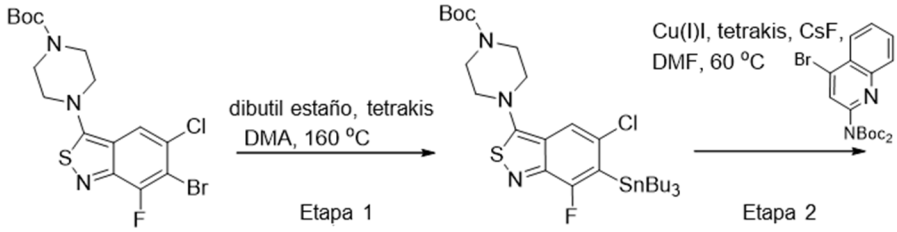
Síntesis de (1-bromo-3-isoquinolinil)-2-imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo): Se agregaron Boc-anhídrido (3,12 ml, 13,45 mmol) y DMAP (0,055 g, 0,448 mmol) a una solución de 1-bromoisoquinolin-3-amina (1,0 g, 4,48 mmol, Maybridge Chemical Co., Altrincham, RU) en DCM (50 ml) a 0 °C. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 0-10 % EtOAc en heptano durante 15 min. dio (1-bromo-3-isoquinolinil)-2-imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo). ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77-7,92 (m, 3H), 1,44 (s, 18H). *m/z* (ESI, +va) 267,0 (M+H)+.

Etapa 2: 1-(4-(6-(3-Amino-1-isoquinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. Procedimiento análogo a las etapas 8-1 y 8-2 del método 1 con TFA en DCM en lugar de HCl 4 M en dioxano/MeOH en la etapa 8-1. Purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 0-12 % MeOH en DCM. Este material se sometió luego a la purificación SFC: columna de diol (21,2 x 250 mm, 5 µm) usando 17 % (20 mM NH_3 en MeOH) en CO_2 supercrítico (el caudal total era 7 g/min) para dar 1-(4-(6-(3-amino-1-isoquinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71

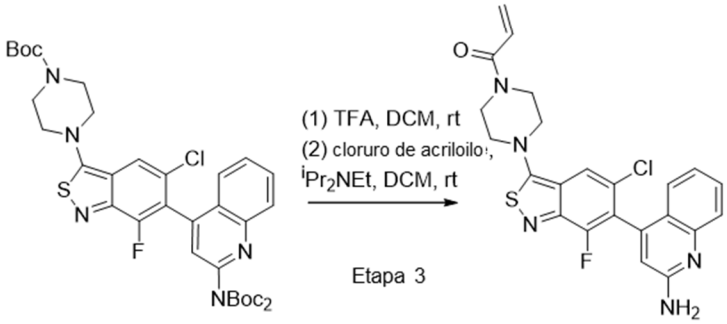
(dd, *J* = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,2 (dd, *J* = 1,5, 16,8 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, $_4$H), 3,50-3,66 (m, $_4$H). *m/z* (ESI, +va) 468,0 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 26

1-(4-(6-(2-Amino-4-quinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Intermedio D



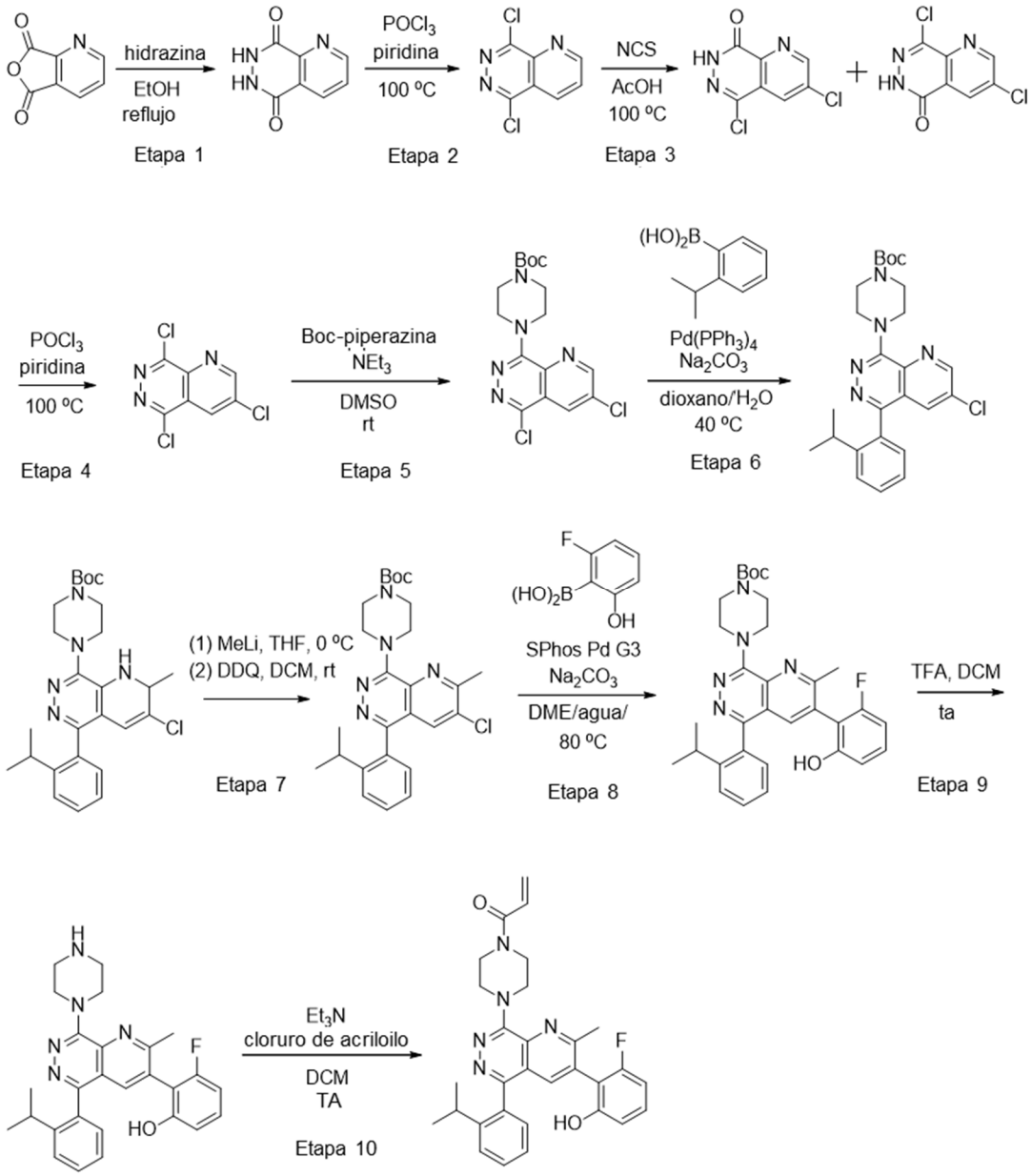
Etapa 1: 4-(5-Cloro-7-fluoro-6-(tributilestannil)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. Se calentó una solución de 4-(6-bromo-5-cloro-7-fluorobenzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio D, 320 mg, 0,710 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildiestannano (824 mg, 1,420 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (82 mg, 0,071 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.) en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) en un vial cerrado en el microondas a 160 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con 0-30 % EtOAc en heptano produjo 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(tributilestannil)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. *m/z* (ESI, +va) 662,2 (M+H)+.

Etapa 2: 2-Metil-2-propanil 4-(6-(2-bis(((2-metil-2-propanil)oxi)carbonil)amino)-4-quinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinacarboxilato. Se calentó una solución de (4-bromoquinolin-2-il)-2-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (19,2 mg, 0,045 mmol, preparado de forma análoga a (1-bromo-3-isoquinolinil)-2-imidodicarbonato de bis(2-metil-2-propanilo) en el Ejemplo 26 con 4-bromoquinolin-2-amina (Ark Pharm Inc. Arlington Heights, IL, EE.UU.) como material de partida, 4-(5-cloro-7-fluoro-6-(tributilestannil)benzo[c]isotiazol-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,030 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (6,99 mg, 6,05 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.), yoduro de cobre(I) (1,153 mg, 6,05 µmol) y fluoruro de cesio (13,79 mg, 0,091 mmol) en DMF (0,5 ml) en un vial sellado a 60 °C durante 30 minutos. La reacción en bruto se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con elución con EtOAc 0-50 % en heptano produjo 2-metil-2-propanil 4-(6-(2-bis(((2-metil-2-propanil)oxi)carbonil)amino)-4-quinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinacarboxilato. *m/z* (ESI, +va) 714,2 (M+H)+.

Etapa 3: 1-(4-(6-(2-Amino-4-quinolinil)-5-cloro-7-fluoro-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona Procedimiento análogo al Método 1, a las Etapas 8-1 y 8-2, con el uso de TFA en DCM en lugar de HCl 4 M en dioxano/MeOH en la Etapa 8-1. ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, *J* = 1,8, 16,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H). *m/z* (ESI, +va) 468,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 27

1-(4-(3-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-5-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona



Etapa 1: 6,7-Dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona. Se agregó hidrazina (1,26 ml, 40,2 mmol) a una solución agitada de anhídrido 2,3-piridinadicarboxílico (4,00 g, 26,8 mmol) en etanol (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente y concentrarla al vacío para obtener 6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona en bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente. m/z (ESI) M+H: 164,1.

Etapa 2: 5,8-Dicloropirido[2,3-d]piridazina. Se agregó piridina (4,57 ml, 53,7 mmol) a una mezcla de 6,7-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5,8-diona en bruto (4,38 g, 26,8 mmol) en oxicloruro de fósforo(v) (20,1 ml, 215 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 horas, se enfrió y se vertió lentamente en agua rápidamente agitada (250 ml) a ~10 °C. La suspensión acuosa se agitó durante 15 minutos antes de su extracción con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) produjo 5,8-dicloropirido[2,3-d]piridazina. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,41 (1H, dd, *J* = 4,30, 1,56 Hz) 8,65 (1H, dd, *J* = 8,41, 1,56 Hz) 8,02 (1H, dd, *J* = 8,41, 4,30 Hz). m/z (ESI) M+H: 200,0.

Etapa 3: 3,5-Dicloropirido[2,3-d]piridazin-8(7H)-ona y 3,8-dicloropirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. Se agregó *N*-clorosuccinimida (1268 mg, 9,50 mmol, TCI America, Portland, OR, EE.UU.) a una solución agitada de 5,8-dicloropirido[2,3-d]piridazina (950 mg, 4,75 mmol) en ácido acético (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Se agregó *N*-clorosuccinimida adicional (1268 mg, 9,50 mmol, TCI America, Portland, OR, EE.UU.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante otras 4 horas. Se agregó *N*-clorosuccinimida (634 mg, 4,75 mmol, TCI America, Portland, OR, EE.UU.) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc 0 a 75 % en heptano) produjo una mezcla regioisomérica de 3,5-dicloropirido[2,3-d]piridazin-8(7H)-ona y 3,8-dicloropirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona. m/z (ESI) M+H: 215,9.

Etapa 4: 3,5,8-Tricloropirido[2,3-d]piridazina. Se agregó piridina (2,024 ml, 23,79 mmol) a la mezcla regioisomérica de 3,5-dicloropirido[2,3-d]piridazin-8(7H)-ona y 3,8-dicloropirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (2,57 g, 11,90 mmol) en oxicloruro de fósforo (8,90 ml, 95 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1,5 horas, se enfrió y se vertió lentamente en agua rápidamente agitada (150 ml) a ~10 °C. La suspensión acuosa se agitó durante 15 minutos antes de su extracción con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (150 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % EtOAc en heptano) produjo 3,5,8-tricloropirido[2,3-d]piridazina. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,27 (1H, d, *J* = 2,35 Hz) 8,58 (1H, d, *J* = 2,35 Hz). m/z (ESI) M+H: 233,9.

Etapa 5: 4-(3,5-Dicloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó 1-boc-piperazina (278 mg, 1,494 mmol) a una mezcla agitada de 3,5,8-tricloropirido[2,3-d]piridazina (292 mg, 1,245 mmol) y trietilamina (0,350 ml, 2,491 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de su dilución con EtOAc (75 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 25 % acetona en heptano) produjo 4-(3,5-dicloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, el primero de los dos regioisómeros en eluir. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,01 (1H, d, *J* = 2,54 Hz) 8,43 (1H, d, *J* = 2,54 Hz) 4,04 - 4,15 (4H, m) 3,64 - 3,70 (4H, m) 1,50 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 384,0.

Etapa 6. 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se mezclaron 4-(3,5-dicloropirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (199 mg, 0,518 mmol), ácido 2-isopropilfenilborónico (93 mg, 0,570 mmol, Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (59,8 mg, 0,052 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.) y carbonato de sodio (2 M acuoso, 1,036 ml, 2,072 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc 0 a 50 % en heptano) produjo una mezcla de material de partida y producto deseado. Se volvió a someter la mezcla a las condiciones de reacción originales con menos ácido 2-isopropilfenilborónico (56 mg, 0,342 mmol, Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. Se agregó ácido 2-isopropilfenilborónico (28 mg, 0,171 mmol, Alfa Aesar, Haver Hill, MA, EE.UU.) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % EtOAc en heptano) produjo 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,95 (1H, d, *J* = 2,35 Hz) 7,72 (1H, d, *J* = 2,54 Hz) 7,45 - 7,53 (2H, m) 7,26 - 7,33 (1H, m) 7,16 - 7,21 (1H, m) 4,04 - 4,23 (4H, m) 3,66 - 3,73 (4H, m) 2,67 (1H, spt, *J* = 6,75 Hz) 1,48 (9 H, s) 1,16 (3H, d, *J* = 6,85 Hz) 1,03 (3H, d, *J* = 6,85 Hz). m/z (ESI) M+H: 468,2.

Etapa 7: 4-(3-Cloro-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó metil-litio (solución 1,6 M en dietiléter, 0,137 ml, 0,219 mmol) a una solución agitada de 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (93 mg, 0,199 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos antes de permitir que se calentara a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción a -78 °C y se agregó metil-litio adicional (solución 1,6 M en dietiléter, 0,068 ml, 0,109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos antes de permitir que se calentara a 0 °C y se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)-2-metil-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto. m/z (ESI) M+H: 484,3.

Se agregó 4,5-dicloro-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadieno-1,2-dicarbonitrilo (45,0 mg, 0,198 mmol) a una mezcla agitada de 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)-2-metil-1,2-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (96 mg, 0,198 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % EtOAc en

heptano) produjo 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,72 (1H, s) 7,51 - 7,55 (2H, m) 7,32 - 7,37 (1H, m) 7,22 - 7,27 (1H, m) 4,08 - 4,25 (4H, m) 3,71 - 3,79 (4H, m) 2,87 (3H, s) 2,73 (1H, spt, *J* = 6,68 Hz) 1,54 (9 H, s) 1,21 (3H, d, *J* = 6,85 Hz) 1,07 (3H, d, *J* = 6,85 Hz). m/z (ESI) M+H: 482,1.

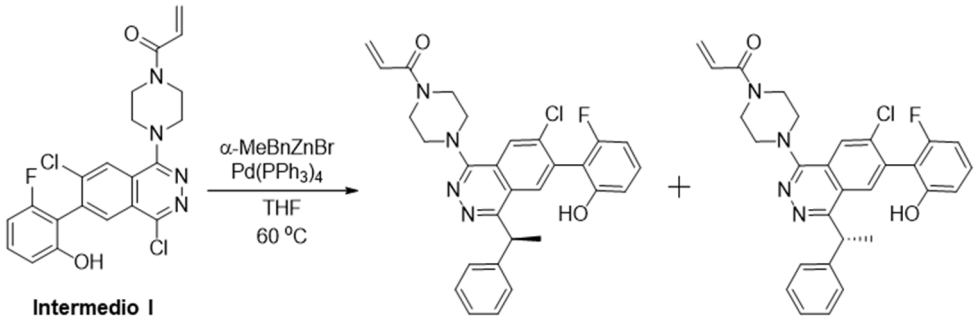
Etapa 8. 4-(3-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se mezclaron 4-(3-cloro-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (78 mg, 0,162 mmol), ácido (2-fluoro-6-hidroxifenil)borónico (101 mg, 0,647 mmol, Combi-Blocks), Sphos Pd G3 (14,00 mg, 0,016 mmol) y carbonato de sodio (2 M acuoso, 0,324 ml, 0,647 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) en una atmósfera de argón y luego se calentaron a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0 a 50 % en heptano) produjo 4-(3-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,118 mmol, 73,1 % de rendimiento). m/z (ESI) M+H: 558,2.

Etapa 9: 3-Fluoro-2-(5-(2-isopropilfenil)-2-metil-8-(piperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il)fenol. Se agregó ácido trifluoroacético (0,2 ml, 2,68 mmol) a una solución agitada de 4-(3-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (64 mg, 0,115 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con DCM (30 ml) y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener 3-fluoro-2-(5-(2-isopropilfenil)-2-metil-8-(piperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il)fenol. m/z (ESI) M+H: 458,1.

Etapa 10: 1-(4-(3-(2-Fluoro-6-hidroxifenil)-5-(2-isopropilfenil)-2-metilpirido[2,3-d]piridazin-8-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. Se agregó cloruro de acriloilo (9,45 µl, 0,116 mmol) a una mezcla agitada de 3-fluoro-2-(5-(2-isopropilfenil)-2-metil-8-(piperazin-1-il)pirido[2,3-d]piridazin-3-il)fenol (53 mg, 0,116 mmol) y trietilamina (0,049 ml, 0,348 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se diluyó con DCM (25 ml) y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) produjo 1-(4-(3-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-metil-5-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]piridazin-8-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 9,51 (0,6H, s a) 8,98 (0,4H, s a) 7,63 (0,4H, s) 7,58 (0,6H, s) 7,35 - 7,43 (2H, m) 7,10 - 7,26 (3H, m) 6,78 (1H, dd, *J* = 16,63, 8,22 Hz) 6,59 - 6,71 (2H, m) 6,36 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,37 Hz) 4,10 - 4,38 (4H, m) 3,80 - 4,03 (4H, m) 2,60 - 2,72 (1H, m) 2,61 (1,2H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91 - 1,08 (6H, m). m/z (ESI) M+H: 512,3.

Ejemplo de referencia 28

1-(4-(7-Cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((1R)-1-feniletil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona y 1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((1S)-1-feniletil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona

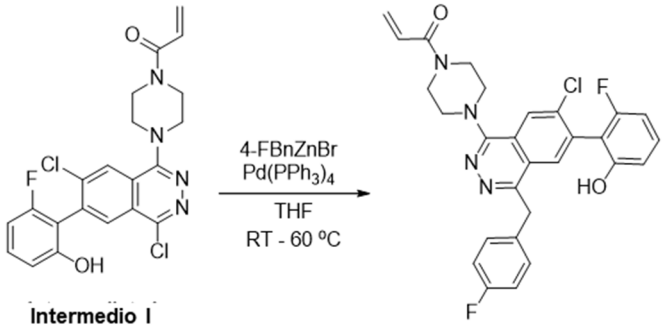


Intermedio I

Una mezcla de bromuro de α-metilbencilcinc (0,5 M en THF, 492 µl, 0,246 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5,68 mg, 4,92 µmol, Strem Chemicals Inc., Newburyport, MA, EE.UU.), y 1-(4-(4,7-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Intermedio I**, 22 mg, 0,049 mmol) se agitó a 60 °C en un vial precintado durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) produjo una mezcla de 1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((1R)-1-feniletil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona y 1-(4-(7-cloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((1S)-1-feniletil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,27 (1H, s) 8,15 (0,33H, s) 8,10 (0,67H, s) 7,19 - 7,31 (5H, m) 7,10 - 7,16 (1H, m) 6,86 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,62 - 6,78 (2H, m) 6,27 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 5,80 (1H, dd, *J* = 10,66, 1,86 Hz) 4,94 - 5,01 (1H, m) 3,93 - 4,03 (4H, m) 3,49 - 3,60 (4H, m) 1,81 (3H, d, *J* = 7,04 Hz). m/z (ESI) M+H: 517,1.

Ejemplo de referencia 29

1-(4-(7-Cloro-4-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona

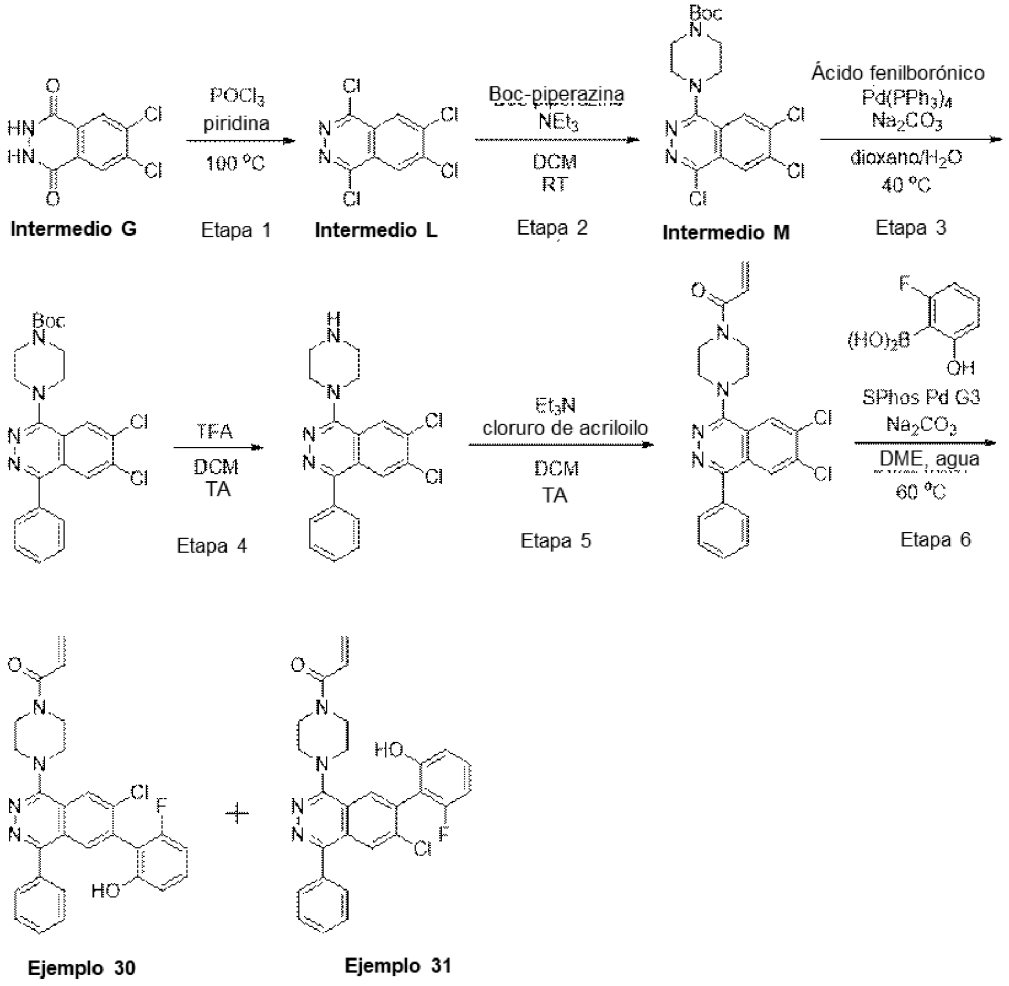


Intermedio I

Se agregó cloruro de 4-fluorobencilcinc (0,5 M en THF, 0,089 ml, 0,044 mmol) a una mezcla agitada de 1-(4-(4,7-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)ftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Intermedio I**, 18 mg, 0,040 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio (4,65 mg, 4,02 µmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.) en tetrahidrofurano (0,1 ml) en un vial sellado en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de calentarse a 40 °C durante 3 horas. Se agregó cloruro de 4-fluorobencilcinc adicional (0,089 ml, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante otras 16 horas. Se agregó cloruro de 4-fluorobencilcinc adicional (0,089 ml, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) produjo 1-(4-(7-cloro-4-(4-fluorobencil)-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-ftalazinil)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,32 (1H, s) 8,19 (1H, s) 7,26 - 7,34 (3H, m) 6,98 (2H, t, J = 8,71 Hz) 6,69 - 6,91 (3H, m) 6,28 (1H, dd, J = 16,92, 1,86 Hz) 5,82 (1H, dd, J = 10,56, 1,76 Hz) 4,54 - 4,65 (2H, m) 3,99 (4H, m) 3,58 (4H, m). m/z (ESI) M+H: 521,2.

Ejemplos de referencia 30 y 31

2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-4-fenil-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 30) y 2-(4-(4-acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-1-fenil-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 31)



Etapa 1: 1,4,6,7-Tetracloroftalazina (Intermedio L). Se agregó piridina (431 µl, 5,28 mmol) a una mezcla agitada de 6,7-dicloro-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona (Intermedio G, 610 mg, 2,64 mmol) en oxicloruro de fósforo (2,4 ml, 26,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h después se enfrió y se vertió lentamente sobre agua en agitación (75 ml) a ~10 °C. La suspensión resultante se filtró, y el sólido se lavó con agua para dar 1,4,6,7-tetracloroftalazina. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,43 (2H, s). m/z (ESI) M+H: 266,9.

Etapa 2: 4-(4,6,7-tricloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio M). Se agregó 1-boc-piperazina (340 mg, 1,824 mmol) a una mezcla agitada de 1,4,6,7-tetracloroftalazina (Intermedio L, 543 mg, 2,027 mmol) y trietilamina (0,846 ml, 6,08 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó 1-boc-piperazina adicional (340 mg, 1,824 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 23 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % EtOAc en heptano) produjo 4-(4,6,7-tricloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,35 (1H, s) 8,12 (1H, s) 3,68 - 3,75 (4H, m) 3,45 - 3,52 (4H, m) 1,51 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 417,0.

Etapa 3. 4-(6,7-dicloro-4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se mezclaron 4-(4,6,7-tricloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (Intermedio M, 95 mg, 0,227 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paladio (26,3 mg, 0,023 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.), ácido fenilborónico (27,7 mg, 0,227 mmol), y carbonato de sodio (2 M acuoso, 0,341 ml, 0,682 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un vial sellado en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 24 horas. Se agregó tetrakis(trifenilfosfino)paladio (26,3 mg, 0,023 mmol) y ácido fenilborónico (13,5 mg, 0,113 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20

ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) produjo 4-(6,7-dicloro-4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,13 (1H, s) 8,07 (1H, s) 7,62 - 7,67 (2H, m) 7,50 - 7,55 (3H, m) 3,65 - 3,74 (4H, m) 3,44 - 3,53 (4H, m) 1,47 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 459,1.

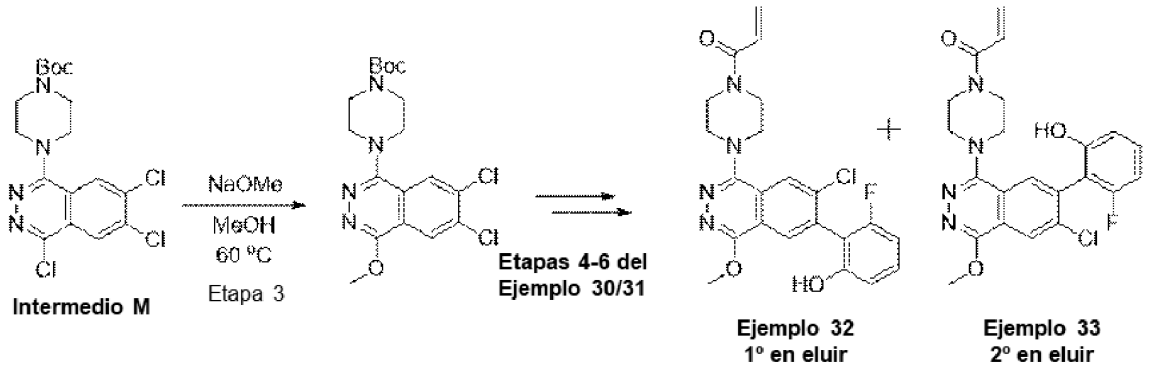
Etapa 4: 6,7-Dicloro-1-fenil-4-(piperazin-1-il)ftalazina. Se agitó 4-(6,7-dicloro-4-fenilftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (68 mg, 0,148 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml, 13,46 mmol) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo dos veces con DCM (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la 6,7-dicloro-1-fenil-4-(piperazin-1-il)ftalazina bruta que se utilizó directamente en la siguiente etapa. m/z (ESI) M+H: 359,0.

Etapa 5: 1-(4-(6,7-Dicloro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)pro-2-en-1-ona. Se agregó cloruro de acriloilo (0,013 ml, 0,162 mmol) a la mezcla agitada de 6,7-dicloro-1-fenil-4-(piperazin-1-il)ftalazina (53 mg, 0,148 mmol) y trietilamina (0,062 ml, 0,443 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % EtOAc en heptano) produjo 1-(4-(6,7-dicloro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, Cloroformo-*d*) δ 8,20 (1H, s) 8,14 (1H, s) 7,66 - 7,75 (2H, m) 7,54 - 7,62 (3H, m) 6,66 (1H, dd, *J* = 16,63, 10,37 Hz) 6,37 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 5,78 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 3,85 - 4,04 (1H, m) 3,53 - 3,72 (1H, m). m/z (ESI) M+H: 431,2.

Etapa 6: 2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-4-fenil-6-ftalazinil)-3-fluorofenol y 2-(4-(4-acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-1-fenil-6-ftalazinil)-3-fluorofenol. Se mezclaron 1-(4-(6,7-dicloro-4-fenilftalazin-1-il)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (43 mg, 0,104 mmol), ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (17,84 mg, 0,114 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), Sphos Pd G3 (9,00 mg, 10,40 µmol), y carbonato de sodio (2 M acuoso, 0,156 ml, 0,312 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,5 ml) en un vial sellado en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se agregaron ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (8,92 mg, 0,057 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.) y SPhos Pd G3 (9,00 mg, 10,40 µmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0 a 100 % en heptano) produjo una mezcla de los dos productos regioisoméricos. La cromatografía preparativa de fase inversa (XBridge Prep C18 5 µm OBD, 150 × 30 mm; 35 a 55 % (TFA al 0,1 % en agua) en (TFA al 0,1 % en acetonitrilo); velocidad de flujo = 30 ml/min) proporcionó los productos regioisoméricos separados. Las fracciones que contenían los regioisómeros individuales se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajeron con DCM y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. Los regioisómeros separados se purificaron adicionalmente de manera individual mediante cromatografía de columna (gel de sílice, EtOAc al 0 a 100 % en heptano). 2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-4-fenil-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 30), fue el primer regioisómero en eluir desde la cromatografía preparativa en fase inversa. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,21 (1H, s) 8,06 (1H, s) 7,62 - 7,69 (2H, m) 7,45 - 7,51 (3H, m) 7,24 - 7,32 (1H, m) 6,81 - 6,90 (1H, m) 6,75 (1H, t, *J* = 8,41 Hz) 6,65 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,38 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 3,86 - 4,02 (4H, m) 3,57 - 3,76 (4H, m). m/z (ESI) M+H: 489,0. 2-(4-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-1-fenil-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 31), fue el segundo regioisómero en eluir desde la columna en fase inversa. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,15 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,68 - 7,73 (2H, m) 7,53 - 7,58 (3H, m) 7,30 (1H, td a, *J* = 8,22, 6,65 Hz) 6,88 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,78 (1H, t, *J* = 8,61 Hz) 6,57 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,28 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,66 Hz) 5,71 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,56 Hz) 3,78 - 3,89 (4H, m) 3,51 - 3,73 (4H, m). m/z (ESI) M+H: 489,1.

Ejemplos de referencia 32 y 33

2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-4-metoxi-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 32) y 2-(4-(4-acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-1-metoxi-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 33)



Los Ejemplos 32 y 33 se prepararon con un método análogo a los Ejemplos 30 y 31, excepto por la Etapa 3, la cual se cambió como se indica a continuación:

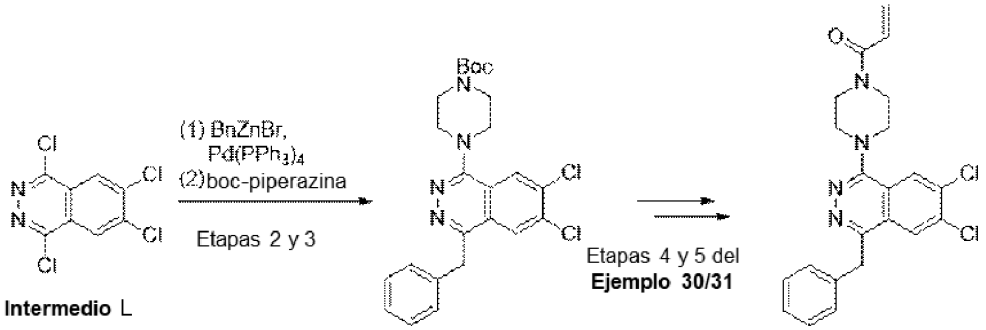
Etapa 3: 4-(6,7-dicloro-4-metoxiftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se mezclaron 4-(4,6,7-tricloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio M, 198 mg, 0,474 mmol) y metóxido de sodio (solución al 25 % en metanol, 2 ml, 8,75 mmol) en un vial sellado. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % EtOAc en heptano) produjo 4-(6,7-dicloro-4-metoxiftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,29 (1H, s) 8,08 (1H, s) 4,22 (3H, s) 3,68 - 3,73 (4H, m) 3,33 - 3,38 (4H, m) 1,51 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 413,1.

De la etapa 6: Primer regioisómero que se eluyó: 2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-4-metoxi-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 32) ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,23 (1H, s) 8,11 (1H, s) 7,32 (1H, td, *J* = 8,31, 6,46 Hz) 6,88 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1H, m) 6,65 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,86 Hz) 4,18 (3H, s) 3,79 - 4,05 (4H, m) 3,34 - 3,54 (4H, m). m/z (ESI) M+H: 443,1.

Segundo regioisómero que se eluyó: 2-(4-(4-Acriloil-1-piperazinil)-7-cloro-1-metoxi-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 33) ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,32 (1H, s) 8,01 (1H, s) 7,32 (1H, td, *J* = 8,27, 6,55 Hz) 6,89 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1H, m) 6,60 (1H, dd, *J* = 17,02, 10,56 Hz) 6,30 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,75 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,22 (3H, s) 3,67 - 3,98 (4H, m) 3,25 - 3,55 (4H, m). m/z (ESI) M+H: 443,1.

Ejemplo de referencia 34:

1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-4-bencil-6,7-dicloroftalazina



Intermedio L

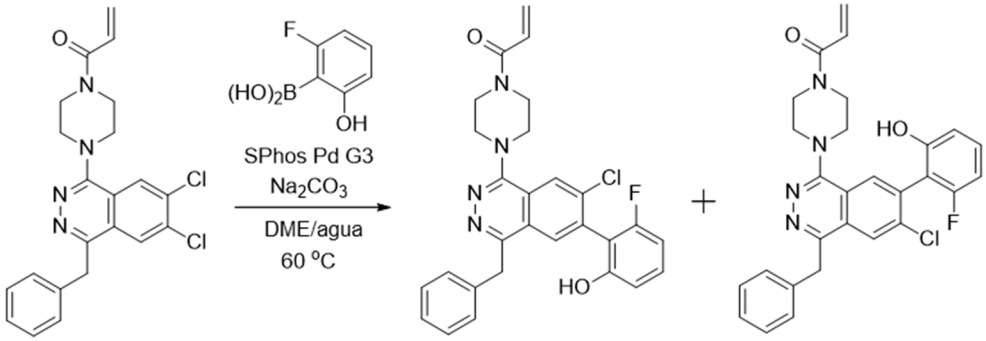
El Ejemplo 34 se preparó con un método análogo a los Ejemplos 30 y 31, excepto por la etapa 6, la cual se omitió, y las Etapas 2 y 3 que se cambiaron como se indica a continuación:

Etapas 2 y 3: 4-(4-bencil-6,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se agregó bromuro de bencilcinc (0,5 M en THF, 1,926 ml, 0,963 mmol) a un vial sellado que contenía 1,4,6,7-tetracloroftalazina (Intermedio L, 258 mg, 0,963 mmol) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio (111 mg, 0,096 mmol, Strem Chemicals Inc., NewburyPort, MA, EE.UU.) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó 1-Boc-piperazina (1,79 g, 9,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 50 % EtOAc en heptano) produjo 4-(4-bencil-6,7-dicloroftalazin-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,11 (1H, s) 8,10 (1H, s) 7,27 - 7,35 (4H, m) 7,20 - 7,25 (1H, m) 4,59 (2H, s) 3,69 - 3,74 (4H, m) 3,44 - 3,49 (4H, m) 1,52 (9 H, s). m/z (ESI) M+H: 473,1. m/z (ESI) M+H: 473,1.

De la etapa 5: 1-(4-acriloil-1-piperazinil)-4-bencil-6,7-dicloroftalazina. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,13 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,28 - 7,36 (4H, m) 7,20 - 7,26 (1H, m) 6,65 (1H, dd, *J*=16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1H, dd, *J*=16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1H, dd, *J*=10,56, 1,56 Hz) 4,61 (2H, s) 3,83 - 4,01 (4H, m) 3,48 - 3,62 (4H, m). *m/z* (ESI) M+H: 427,1.

Ejemplos de referencia 35 y 36:

2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-4-bencil-7-cloro-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 35) y 2-(4-(4-acriloil-1-piperazinil)-1-bencil-7-cloro-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 36)

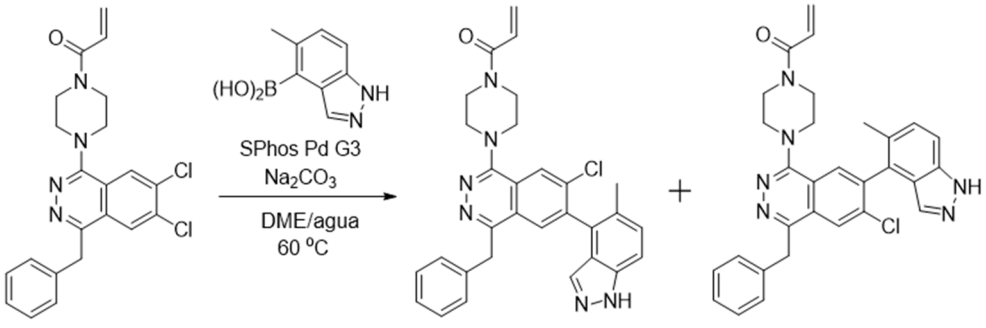


Ejemplo 34 Ejemplo 35 Ejemplo 36

1-(4-(4-Bencil-6,7-dicloroftalazin-1-il)piperazin-1-il)pro-2-en-1-ona. Se mezclaron el Ejemplo 34, 35 mg, 0,082 mmol), ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (12,77 mg, 0,082 mmol, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.), SPhos Pd G3 (7,09 mg, 8,19 µmol), y carbonato de sodio (2 M acuoso, 0,123 ml, 0,246 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,3 ml) en un vial sellado en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, EtOAc al 0 a 100 % en heptano) produjo una mezcla de los dos productos regioisoméricos. La cromatografía preparativa de fase inversa (XBridge Prep C18 5 µm OBD, 150 × 30 mm; 20 a 90 % (TFA al 0,1 % en agua) en (TFA al 0,1 % en acetonitrilo); velocidad de flujo = 30 ml/min) proporcionó los productos regioisoméricos parcialmente separados. Las fracciones que contenían los regioisómeros se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajeron con DCM y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. 2-(1-(4-Acriloil-1-piperazinil)-4-bencil-7-cloro-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 35), fue el primer regioisómero en eluir durante la cromatografía preparativa en fase invertida, y contenía principalmente el 36 % del segundo regioisómero en eluir. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,13 (1H, s) 8,11 (1H, s) 7,12 - 7,37 (6H, m) 6,91 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,77 (1H, t, *J* = 8,61 Hz) 6,64 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 4,55 (2H, s) 3,34 - 4,01 (8 H, m). m/z (ESI) M+H: 503,1. 2-(4-(4-acriloil-1-piperazinil)-1-bencil-7-cloro-6-ftalazinil)-3-fluorofenol (Ejemplo 36), fue el segundo regioisómero en eluir. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,12 (1H, s) 8,05 (1H, s) 7,26 - 7,36 (5H, m) 7,19 - 7,24 (1H, m) 6,93 (1H, d, *J* = 8,41 Hz) 6,76 (1H, t, *J* = 8,31 Hz) 6,58 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,76 Hz) 6,28 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,75 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,54 (2H, s) 3,32 - 3,93 (8 H, m). m/z (ESI) M+H: 503,1.

Ejemplo de referencia 37

1-(4-acriloil-1-piperazinil)-4-bencil-6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)ftalazina y 1-(4-acriloil-1-piperazinil)-4-bencil-7-cloro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)ftalazina



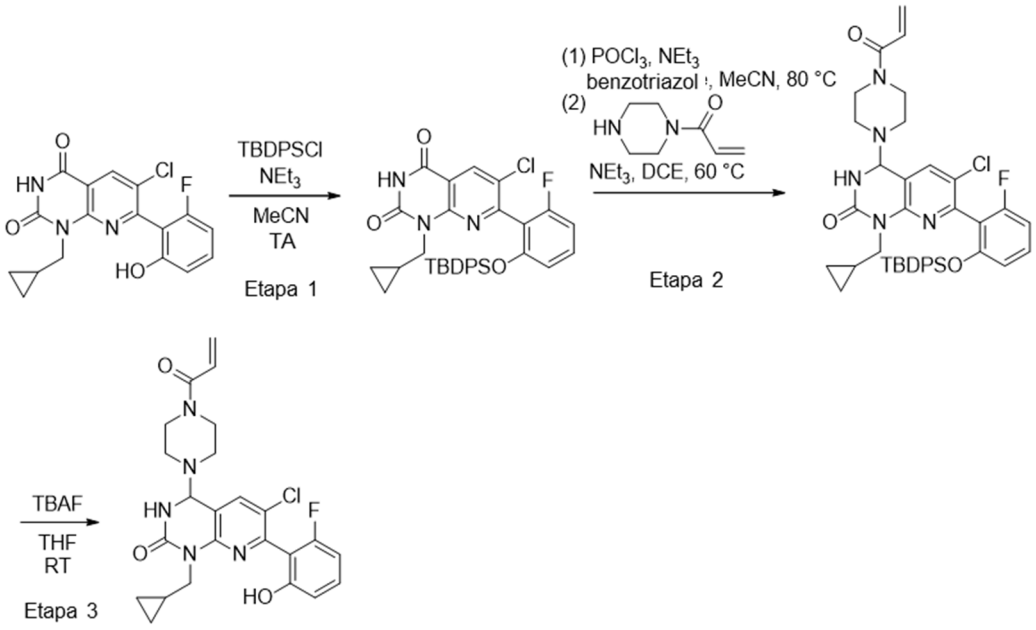
Ejemplo 34

El Ejemplo 37 se preparó con un método análogo a los Ejemplos 35 y 36 con ácido 5-metil-1h-indazol-4-il borónico (Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.) en vez de ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico. En esta realización, los dos productos regioisoméricos no se separaron. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,23 (0,6H, s) 8,22 (0,4H, s) 8,02 (0,4H, s) 8,00 (0,6H, s) 7,19 - 7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,60 (0,6H, dd, *J* = 16,82,

10,56 Hz) 6,38 (0,4H, dd, *J* = 16,63, 1,76 Hz) 6,32 (0,6H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (0,4H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 5,73 (0,6H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,67 (1,2H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74 - 4,06 (4H, m) 3,46 - 3,70 (4H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2H, s). m/z (ESI) M+H: 523.

Ejemplo 38

6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



El material de partida para el Ejemplo 38 se preparó utilizando el Método 8, Etapas 1-4 con los reactivos ácido 2,5,6-tricloronicotínico (Etapa 1), aminometilciclopropano (Etapa 2), ácido 2-fluoro-6-hidroxifenilborónico (Etapa 4, Combi-Blocks Inc., San Diego, CA, EE.UU.) y carbonato de sodio (Etapa 4).

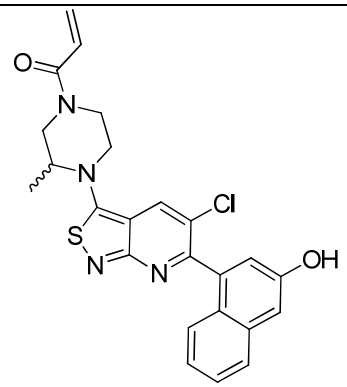
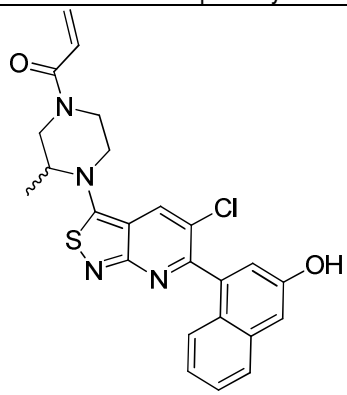
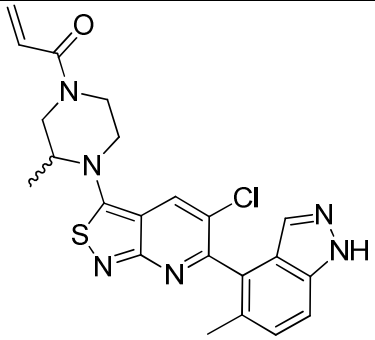
Etapa 1: 7-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona. Se agregó *terc*-butilclorodifenisilano (0,036 ml, 0,139 mmol) a una mezcla agitada de 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (42 mg, 0,116 mmol) y trietilamina (0,065 ml, 0,464 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 7-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona en bruto, la cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. m/z (ESI) M+H: 599,8.

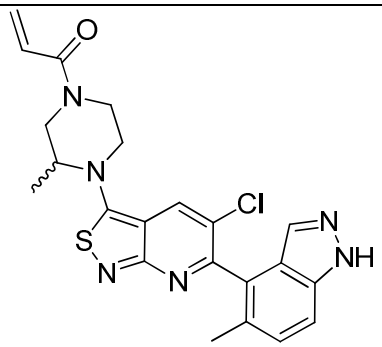
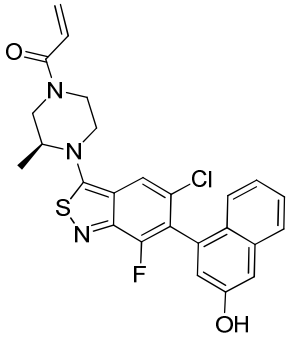
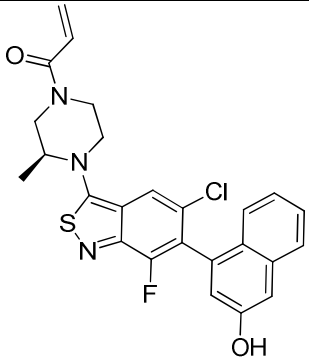
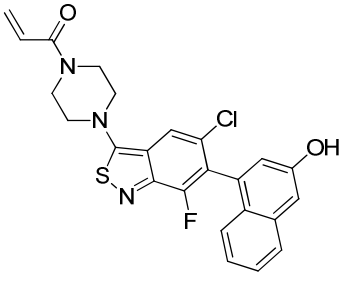
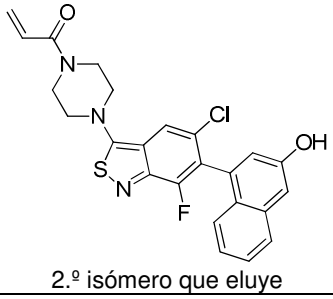
Etapa 2: 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se agregó oxicloruro de fósforo (0,087 ml, 0,933 mmol) a una mezcla agitada de 7-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona bruta (70 mg, 0,117 mmol), trietilamina (0,295 ml, 2,099 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (167 mg, 1,400 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se absorbió en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agregaron trietilamina (0,295 ml, 2,099 mmol) y 1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (32,7 mg, 0,233 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron trietilamina (0,148 ml, 1,050 mmol) y 1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (32,7 mg, 0,233 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser calentada a 60 °C y agitada durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se absorbió nuevamente en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agregaron trietilamina (0,295 ml, 2,099 mmol) y 1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (32,7 mg, 0,233 mmol, eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJ, EE.UU.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, (EtOAc/EtOH 3:1) al 0 a 100 % en heptano) proporcionó 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona que se absorbió en la próxima etapa sin purificación adicional. m/z (ESI) M+H: 721,8.

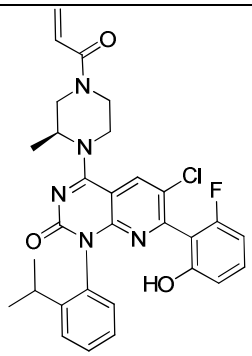
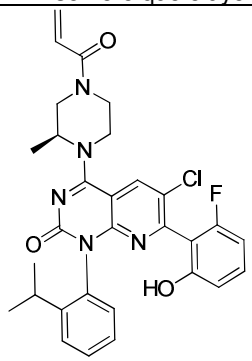
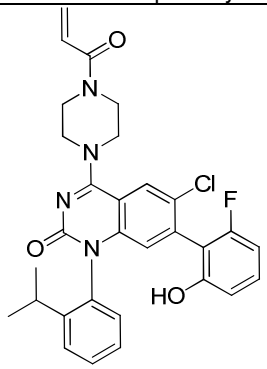
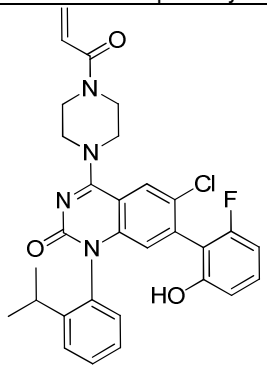
Etapa 3: 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,025 ml, 0,025 mmol) a una mezcla agitada de 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6-fluorofenil)-6-cloro-1-(ciclopropilmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (6 mg, 8,31 µmol) en tetrahidrofurano (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de concentrarse al vacío. La purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice, 0 al 100 % (3:1 EtOAc/EtOH) en heptano) produjo 6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona. ^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,04 (1H, s) 7,26 - 7,33 (1H, m) 6,82 (1H, d, *J* = 8,29 Hz) 6,71 (1H, t, *J* = 8,91 Hz) 6,51 (1H, dd, *J* = 16,79, 10,57 Hz) 6,30 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,45 Hz) 5,72 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,55 Hz) 4,15 (2H, *d* a, *J* = 6,43 Hz) 3,69 - 3,90 (8 H, m) 1,14 - 1,27 (4H, m) 0,73 - 0,88 (1H, m). m/z (ESI) M+H: 483,8.

Ejemplos de compuestos separados

Los compuestos marcados con un asterisco se proporcionan para referencia.

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémica/condiciones de separación
2-5-1*	 1.er isómero que eluye	1-((3*S*)-4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona o 1-((3*R*)-4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20x150 mm, 5 µm, 55 % MeOH/CO_2, 80 ml/min, 100 bar).
2-5-2*	 2.º isómero que eluye	1-((3*R*)-4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona o 1-((3*S*)-4-(5-cloro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	2-5 / SFC (Chiralpak AD-H, 20x150 mm, 5 µm, 55 % MeOH/CO_2, 80 ml/min, 100 bar).
2-6-1*	 1.er isómero que eluye	1-((3*S*)-4-(5-cloro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona o 1-((3*R*)-4-(5-cloro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250x20 mm, 3 µm, 50 % MeOH/CO_2 que contiene NH_3 20 mM, 60 g/min, 102 bar)

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémica/condiciones de separación
2-6-2*	 2.º isómero que eluye	1-((3*R*)-4-(5-cloro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona o 1-((3*S*)-4-(5-cloro-6-(5-metil-1H-indazol-4-il)[1,2]tiazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	2-6 / SFC (Phenomenex (S,S)-Whelk-O 1, 250x20 mm, 3 µm, 50 % MeOH/CO_2 que contiene NH_3 20 mM, 60 g/min, 102 bar)
1-19-1*	 1.er isómero que eluye	1-((3S)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	1-19 / SFC (IC 250 x 30 mm, 5 µm, 50 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 100 g/min, 100 bar).
1-19-2*	 2.º isómero que eluye	1-((3S)-4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-3-metil-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	1-19 / SFC (IC 250 x 30 mm, 5 µm, 50 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 100 g/min, 100 bar).
3-1-1*	 1.er isómero que eluye	1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	3-1 / SFC (OD-H 250×21 mm, 5 µm 40 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 60 ml/min, 100 bar).
3-1-2*	 2.º isómero que eluye	1-(4-(5-cloro-7-fluoro-6-(3-hidroxi-1-naftalenil)-2,1-benzotiazol-3-il)-1-piperazinil)-2-propen-1-ona	3-1 / SFC (OD-H 250×21 mm, 5 µm 40 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 60 ml/min, 100 bar).

N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémica/condiciones de separación
8-6-1	 1.er isómero que eluye	6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 mm, 5 µm, 30 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 120 g/min, 102 bar).
8-6-2	 2.º isómero que eluye	6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona	8-6 / SFC (Chiralpak IC, 150×30 mm, 5 µm, 30 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 120 g/min, 102 bar).
8-1-1	 1.er isómero que eluye	6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 135 g/min, 188 bar).
8-1-2	 2.º isómero que eluye	6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona	8-1 / SFC (Chiralpak IC, 300×15 mm, 5 µm, 40 % MeOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 135 g/min, 188 bar).

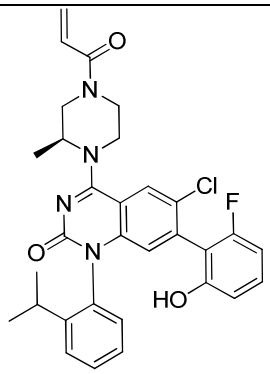
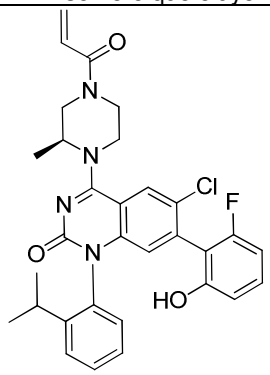
N.º de ej.	Estructura química	Nombre	SM racémica/condiciones de separación
8-3-1	 1.er isómero que eluye	6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	8-3 / SFC (Whelk-01 (*S*,*S*), 250x21 mm, 5 µm, 30 % EtOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 70 g/min, 187 bar).
8-3-2	 2.º isómero que eluye	6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona	8-3 / SFC (Whelk-01 (*S*,*S*), 250x21 mm, 5 µm, 30 % EtOH/CO_2 (con NH_3 20 mM), 70 g/min, 187 bar).

Tabla 12: Datos analíticos para procedimientos generales

N.º de ej.	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z	RMN
1-1	498,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s a, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,94 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 3,87 (d a, *J* = 19,5 Hz, 4H), 3,63 (t a, *J* = 5,1 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -123,78 (s, 1F).
1-2	441,1	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).
1-3	450,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 9,91 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H).
1-4	464,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 1,9, 16,8 Hz, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 4H).

1-5	432,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,79-3,93 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,62 (m, 4H).
1-6	418,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 6,68-6,90 (m, 3H), 6,17 (dd, *J* = 16,6, 2,4 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,78-3,93 (m, 4H), 3,53-3,58 (m, 4H).
1-7	498	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 9,79 - 10,10 (1H, m), 8,05 - 8,12 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,39 - 7,48 (1H, m), 7,21 - 7,29 (3H, m), 7,04 - 7,09 (1H, m), 6,76 - 6,91 (1H, m), 6,14 - 6,24 (1H, m), 5,74 - 5,81 (1H, m), 5,02 - 5,30 (1H, m), 4,08 - 4,53 (3H, m), 3,54 - 3,81 (6H, m).
1-8	496	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 9,83 - 10,10 (1H, m), 8,01 - 8,07 (1H, m), 7,77 - 7,84 (1H, m), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,19 - 7,31 (3H, m), 7,04 - 7,10 (1H, m), 6,80 - 6,94 (1H, m), 6,15 - 6,28 (1H, m), 5,75 - 5,83 (1H, m), 4,38 - 4,58 (1H, m), 4,06 - 4,27 (2H, m), 3,51 - 3,89 (3H, m), 3,19 - 3,29 (1H, m), 1,58 - 1,74 (2H, m), 0,90 - 0,99 (3H, m).
1-9	467,8	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 9,85 - 10,08 (1H, m), 8,73 - 8,90 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,72 - 7,76 (1H, m), 7,41 - 7,47 (1H, m), 7,21 - 7,28 (3H, m), 7,04 - 7,09 (1H, m), 6,15 - 6,23 (2H, m), 5,67 - 5,72 (1H, m), 4,90 - 5,01 (1H, m), 4,36 - 4,58 (2H, m), 4,16 - 4,31 (1H, m), 1,54 - 1,62 (3H, m).
1-10	470	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 13,03 - 13,21 (1H, m), 8,05 - 8,11 (1H, m), 7,53 - 7,63 (2H, m), 7,35 - 7,41 (1H, m), 6,80 - 6,99 (1H, m), 6,15 - 6,28 (1H, m), 5,74 - 5,83 (1H, m), 4,28 - 4,55 (2H, m), 4,15 - 4,28 (1H, m), 3,48 - 3,83 (4H, m), 2,16 - 2,22 (3H, m), 1,17 - 1,28 (3H, m).
1-11	512	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 9,83 - 10,06 (1H, m), 8,19 - 8,25 (1H, m), 7,76 - 7,85 (1H, m), 7,38 - 7,48 (1H, m), 7,19 - 7,30 (3H, m), 7,03 - 7,10 (1H, m), 6,81 - 6,95 (1H, m), 6,15 - 6,27 (1H, m), 5,74 - 5,81 (1H, m), 4,73 - 4,88 (1H, m), 4,36 - 4,59 (2H, m), 4,13 - 4,26 (1H, m), 4,07 - 4,14 (1H, m), 3,49 - 3,80 (5H, m), 1,72 - 1,89 (2H, m).
1-12	511	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 8,26 - 8,34 (1H, m), 8,00 - 8,09 (2H, m), 7,70 - 7,77 (2H, m), 7,53 - 7,61 (2H, m), 7,41 - 7,49 (2H, m), 7,32 - 7,41 (2H, m), 7,18 - 7,25 (1H, m), 5,15 - 5,27 (1H, m), 4,31 - 4,56 (2H, m), 3,63 - 3,91 (2H, m), 3,42 - 3,60 (2H, m).
1-13	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,8, 2,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,82-3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 4H).
1-14	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,80-3,95 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 4H).
1-15	497,8	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 8,03 - 8,12 (1H, m), 7,68 - 7,79 (1H, m), 7,32 - 7,44 (1H, m), 7,11 - 7,26 (3H, m), 6,98 - 7,06 (1H, m), 6,77 - 6,91 (1H, m), 6,13 - 6,26 (1H, m), 5,73 - 5,83 (1H, m), 4,08 - 4,54 (3H, m), 3,54 - 3,80 (7H, m).
1-16	498,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO*-d_6) δ 9,88 - 10,15 (1H, m), 8,08 - 8,16 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,40 - 7,48 (1H, m), 7,18 - 7,30 (3H, m), 7,05 - 7,10 (1H, m), 6,80 - 6,92 (1H, m), 6,15 - 6,24 (1H, m), 5,73 - 5,80 (1H, m), 4,58 - 4,71 (1H, m), 4,26 - 4,43 (1H, m), 3,99 - 4,24 (2H, m), 3,39 - 4,00 (6H, m).

1-17	494,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,81 - 10,05 (1H, m), 8,06 - 8,12 (1H, m), 7,77 - 7,84 (1H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,19 - 7,29 (3H, m), 7,03 - 7,08 (1H, m), 6,77 - 6,88 (1H, m), 6,19 - 6,30 (1H, m), 5,73 - 5,82 (1H, m), 4,73 - 4,86 (2H, m), 3,82 - 3,96 (2H, m), 3,44 - 3,52 (2H, m), 1,88 - 2,14 (4H, m).
1-18	498,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,85 - 10,08 (1H, m), 8,07 - 8,13 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,40 - 7,48 (1H, m), 7,22 - 7,30 (3H, m), 7,04 - 7,09 (1H, m), 6,76 - 6,92 (1H, m), 6,15 - 6,25 (1H, m), 5,74 - 5,81 (1H, m), 5,04 - 5,29 (1H, m), 4,10 - 4,52 (3H, m), 3,53 - 3,78 (5H, m).
1-19	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9,90 - 10,04 (1H, m), 8,02 - 8,08 (1H, m), 7,76 - 7,82 (1H, m), 7,38 - 7,46 (1H, m), 7,20 - 7,30 (3H, m), 7,04 - 7,08 (1H, m), 6,79 - 6,95 (1H, m), 6,14 - 6,27 (1H, m), 5,73 - 5,81 (1H, m), 4,38 - 4,55 (3H, m), 4,28 - 4,37 (1H, m), 4,12 - 4,26 (1H, m), 3,46 - 3,83 (2H, m), 1,15 - 1,21 (3H, m)
1-19-1	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9,83 - 10,08 (1H, m), 8,04 - 8,11 (1H, m), 7,77 - 7,84 (1H, m), 7,38 - 7,48 (1H, m), 7,19 - 7,31 (3H, m), 7,05 - 7,10 (1H, m), 6,81 - 6,98 (1H, m), 6,16 - 6,28 (1H, m), 5,75 - 5,83 (1H, m), 4,40 - 4,59 (1H, m), 4,16 - 4,40 (1H, m), 3,96 - 4,07 (1H, m), 3,48 - 3,83 (3H, m), 3,16 - 3,29 (1H, m), 1,10 - 1,31 (3H, m).
1-19-2	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9,83 - 10,10 (1H, m), 8,03 - 8,10 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,38 - 7,48 (1H, m), 7,19 - 7,31 (3H, m), 7,05 - 7,10 (1H, m), 6,81 - 6,98 (1H, m), 6,15 - 6,28 (1H, m), 5,73 - 5,83 (1H, m), 4,39 - 4,56 (2H, m), 4,15 - 4,38 (1H, m), 3,97 - 4,10 (1H, m), 3,48 - 3,84 (3H, m), 1,13 - 1,27 (3H, m).
1-20	454,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,83 - 10,05 (1H, m), 9,11 - 9,35 (1H, m), 8,02 - 8,07 (1H, m), 7,76 - 7,83 (1H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,20 - 7,28 (3H, m), 7,02 - 7,09 (1H, m), 6,33 - 6,46 (1H, m), 6,11 - 6,22 (1H, m), 5,69 - 5,78 (1H, m), 4,69 - 4,80 (1H, m), 4,40 - 4,49 (1H, m), 4,31 - 4,41 (1H, m), 4,21 - 4,30 (1H, m), 3,99 - 4,09 (1H, m).
1-21	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,85 - 10,10 (1H, m), 8,04 - 8,09 (1H, m), 7,77 - 7,83 (1H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,19 - 7,30 (3H, m), 7,05 - 7,09 (1H, m), 6,74 - 6,99 (1H, m), 6,09 - 6,36 (1H, m), 5,66 - 5,88 (1H, m), 4,39 - 4,57 (2H, m), 4,17 - 4,39 (1H, m), 3,96 - 4,07 (1H, m), 3,48 - 3,83 (3H, m), 1,10 - 1,29 (3H, m).
1-22	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,87 - 10,03 (1H, m), 8,45 - 8,66 (1H, m), 7,94 - 8,01 (1H, m), 7,76 - 7,83 (1H, m), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,21 - 7,29 (3H, m), 7,01 - 7,10 (1H, m), 6,10 - 6,25 (2H, m), 5,59 - 5,70 (1H, m), 4,56 - 4,68 (1H, m), 3,99 - 4,13 (1H, m), 3,75 - 3,87 (2H, m), 3,55 - 3,66 (1H, m), 2,35 - 2,48 (1H, m), 2,06 - 2,21 (1H, m).
1-23	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,85 - 10,06 (1H, m), 8,27 - 8,35 (1H, m), 7,95 - 8,00 (1H, m), 7,76 - 7,84 (1H, m), 7,39 - 7,48 (1H, m), 7,20 - 7,29 (3H, m), 7,01 - 7,10 (1H, m), 6,23 - 6,37 (1H, m), 6,10 - 6,20 (1H, m), 5,58 - 5,68 (1H, m), 4,00 - 4,11 (1H, m), 3,89 - 3,99 (1H, m), 3,67 - 3,77 (1H, m), 3,35 - 3,49 (2H, m), 1,94 - 2,07 (2H, m), 1,77 - 1,90 (1H, m), 1,62 - 1,72 (1H, m).
2-7	496,2	^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,83-10,11 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 5,78-5,86 (m, 1H), 4,07-4,22 (m, 3H), 3,89-4,01 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 1,22-1,34 (m, 6H)
2-8	506,0	^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 13,04-13,25 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 6,76-6,94 (m, 1H), 6,36-6,62 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 4,59-4,86 (m, 1H), 4,19-4,58 (m, 1H), 3,52-3,92 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 3H)
2-9	486,0	^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 10,08-10,30 (m, 1H), 7,98-8,07 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,72-6,91 (m, 3H), 6,23-6,63 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 4,58-4,82 (m, 1H), 4,42-4,57 (m, 1H), 4,17-4,38 (m, 1H), 3,52-3,89 (m, 4H)

2-10	510,0	^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,83-10,06 (m, 1H), 7,93-8,06 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,00-7,15 (m, 1H), 6,76-6,96 (m, 1H), 6,12-6,30 (m, 1H), 5,68-5,86 (m, 1H), 4,59-4,71 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 1H), 4,06-4,28 (m, 1H), 3,60-4,06 (m, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 1H), 1,00-1,11 (m, 3H), 0,86-0,97 (m, 3H)
1-28	436,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 7,09 - 7,24 (m, 1H) 6,72 - 6,95 (m, 3H) 6,12 - 6,24 (m, 1H) 5,74 - 5,77 (m, 1H) 3,83 - 3,88 (d, 4H) 3,52 - 3,72 (m, 4H)
2-1	451,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 9,97 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H), 3,81-3,95 (m, 4H), 3,68-3,76 (m, 4H)
2-2	447,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 8,58 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,79-6,93 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 4,26-4,54 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 1H), 3,65-3,84 (m, 2H), 3,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 3,47-3,64 (m, 2H), 1,19 (s, 3H).
2-3	433,0	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-*d_4*) δ 8,51 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 6,74-6,93 (m, 1H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,41-4,53 (m, 2H), 4,03-4,15 (m, 1H), 3,54-3,88 (m, 4H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).
2-4	479,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 8,67 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,81-6,95 (m, 1H), 6,15-6,22 (m, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 4,39-4,58 (m, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,84 (m, 2H), 3,48-3,64 (m, 2H), 1,22 (s a, 3H).
2-5	465,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 9,96 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,94 (m, 1H), 6,14-6,27 (m, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 3,97-4,57 (m, 3H), 3,48-3,83 (m, 4H), 1,22 (s a, 3H).
2-6	453,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d_6*) δ 13,11 (s a, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,80-6,93 (m, 1H), 6,16-6,24 (m, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,97-4,56 (m, 4H), 3,48-3,85 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (s a, 3H).
3-1	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 9,90-10,04 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,80 (1H, d, *J* = 8,41 Hz), 7,43 (1H, ddd, *J* = 1,96, 6,11, 8,17 Hz), 7,16-7,31 (3H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 2,35 Hz), 6,87 (1H, dd, *J* = 10,47, 16,73 Hz), 6,19 (1H, dd, *J* = 2,25, 16,73 Hz), 5,77 (1H, dd, *J* = 2,25, 10,47 Hz), 3,88 (4H, d a, *J* = 19,56 Hz), 3,61-3,72 (4H, m). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-d_6) δ -123,78 (s, 1F).
3-2	469	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,43 (s a, 1H) 8,12 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H) 7,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H) 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H) 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,21 - 7,26 (m, 1H) 7,03 (d a, *J* = 10,4 Hz, 1H) 6,95 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H) 6,71 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H) 3,93 - 4,14 (m, 4H) 3,52 - 3,59 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, $CDCl_3$) δ -123,91 (s, 1F).
3-3	453,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 8,82 - 8,88 (1H, m), 8,52 - 8,63 (1H, m), 8,09 - 8,22 (2H, m), 7,89 - 8,02 (2H, m), 7,67 - 7,74 (1H, m), 6,80 - 6,96 (1H, m), 6,13 - 6,25 (1H, m), 5,72 - 5,84 (1H, m), 3,77 - 4,03 (4H, m), 3,56 - 3,74 (4H, m).
3-4	469,0	H RMN (400 Mhz, *DMSO-d_6*) δ 11,81 - 12,11 (1H, m), 8,05 - 8,15 (1H, m), 7,58 - 7,67 (1H, m), 7,42 - 7,49 (1H, m), 7,35 - 7,42 (1H, m), 7,14 - 7,20 (1H, m), 6,80 - 6,93 (1H, m), 6,44 - 6,53 (1H, m), 6,14 - 6,24 (1H, m), 5,72 - 5,82 (1H, m), 3,80 - 3,95 (4H, m), 3,61 - 3,69 (4H, m).

3-5	456,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 12,99 - 13,26 (1H, m), 8,10 - 8,14 (1H, m), 7,54 - 7,60 (2H, m), 7,33 - 7,40 (1H, m), 6,81 - 6,94 (1H, m), 6,14 - 6,25 (1H, m), 5,74 - 5,80 (1H, m), 3,81 - 3,95 (4H, m), 3,62 - 3,71 (4H, m), 2,12 - 2,20 (3H, m).
3-6	436,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *METANOL-d$_4$*) δ 7,84 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 7,26 (dt, *J* = 6,75, 8,27 Hz, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,96, 16,82 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 1,86, 10,66 Hz, 1H), 3,91-4,03 (m, 4H), 3,57-3,71 (m, 4H), 3,33 (s, 1H). ^{19}F RMN (377 Mhz, *METANOL-d$_4$*) δ -116,77 (1F, s), -125,66 (1F, d, *J* = 2,6 Hz)
3-7	438,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d$_6$*) δ 8,08 (s, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (td, *J* = 9,7, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (td, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,86 (d a, *J* = 19,6 Hz, 4H), 3,63 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H)
3-8	432,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d$_6$*) δ 9,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 3,77 - 3,93 (m, 4H), 3,62 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 1,94 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d$_6$*) δ -124,66 (s, 1F)
3-9	467,8	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 8,05 (s, 1H) 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 7,10 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1H) 7,02 - 7,07 (m, 1H) 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H) 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H) 5,72 - 5,79 (m, 1H) 3,86 (d a, *J* = 19,4 Hz, 4H) 3,79 (s, 3H) 3,62 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d$_6$*) δ -123,83 (s, 1F)
3-10	454,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 10,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 11,0, 9,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,5, 7,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,6, 2,2 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,95 (m, 4H), 3,62 (t a, *J* = 5,1 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ -122,67 (s a, 1F), -123,60 (d, *J* = 4,3 Hz, 1F), -130,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1F)
3-11	453,8	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 9,83 - 10,02 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,40 (1H, d a, *J* = 8,6 Hz), 6,76 - 7,03 (3H, m), 6,12 - 6,22 (1H, m), 5,69 - 5,82 (1H, m), 3,86 (4H, d a, *J* = 18,6 Hz), 3,63 (4H, d a, *J* = 4,7 Hz). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d$_6$*) δ -124,09 (s, 1F)
3-12	431,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 8,00 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,69 - 5,85 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,86 (d a, *J* = 19,6 Hz, 4H), 3,56 - 3,70 (m, 4H), 1,88 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ -124,75 (1F, s)
3-13	473,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 9,98 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,54 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 3,86 (d a, *J* = 19,8 Hz, 4H), 3,63 (t a, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,03 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ -124,58 (s, 1F)
3-14	435,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 8,03 (s, 1H), 7,01 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,62 - 6,71 (m, 1H), 6,52 (dd, *J* = 6,1, 2,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,70 - 5,81 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,86 (d a, *J* = 19,6 Hz, 4H), 3,52 - 3,69 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ -123,91 (s, 1F), -131,17 (s, 1F)
3-15	453,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d$_6$*) δ 8,06 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,63 (ddd, *J* = 13,0, 6,6, 2,5 Hz, 1H), 6,33 (d a, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,76 - 3,96 (m, 4H), 3,56 - 3,71 (m, 4H)

3-16	453,9	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 10,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,92 (ddd, *J* = 12,3, 6,5, 2,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,58 - 6,65 (m, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,72 - 5,79 (m, 1H), 3,78 - 3,92 (m, 4H), 3,63 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H)
3-17	486,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 10,86 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,6, 10,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 3,78 - 3,93 (m, 4H), 3,56 - 3,68 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,87 (s, 1F)
3-18	469,9	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 10,36 - 10,69 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,70 - 5,80 (m, 1H), 3,86 (d a, *J* = 19,8 Hz, 4H), 3,62 (t a, *J* = 5,1 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,82 (s, 1F), -132,61 (s a, 1F)
3-19	451,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 8,01 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,67 - 5,82 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,85 (d a, *J* = 19,4 Hz, 4H), 3,54 - 3,73 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -124,25 (1F, s)
3-20	485,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 8,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 1,9 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,86 (d a, *J* = 19,8 Hz, 4H), 3,63 (d a, *J* = 4,9 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -124,05 (s a, 1F)
3-21	445,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,54 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,10 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,62 - 5,75 (m, 1H), 3,71 - 3,88 (m, 4H), 3,56 (t a, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,49 - 2,64 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,04 (1F, s)
3-22	486,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,52 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,78 - 6,93 (m, 2H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,2 Hz, 1H), 5,70 - 5,82 (m, 1H), 3,79 - 3,92 (m, 4H), 3,63 (t a, *J* = 5,0 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -124,13 (s, 1F)
3-23	452,1	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d$_6$) δ 8,03-8,14 (m, 3H) 7,41-7,69 (m, 5 H) 6,84 - 6,91 (m, 1H) 6,17 - 6,22 (m, 1H) 5,76 - 5,79 (m, 1H) 3,86 - 3,91 (m, 4H) 3,65 - 3,67 (m, 4H)
3-24	453	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d$_6$) δ 8,78 - 8,87 (m, 1H) 8,43 - 8,54 (m, 1H) 8,04 - 8,40 (m, 2H) 7,45 - 7,79 (m, 2H) 7,53 - 7,65 (m, 1H) 6,74 - 6,98 (m, 1H) 6,09 - 6,26 (m, 1H) 5,79 - 5,81 (m, 1H) 3,83 - 3,93 (m, 4H) 3,52 - 3,66 (m, 4H)
3-25	442	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d$_6$) δ 8,03 (s, 1H) 6,81-6,98 (m, 4H) 6,15 - 6,20 (m, 1H) 5,72 - 5,86 (m, 3H) 3,83 - 3,88 (m, 4H) 3,6 - 3,62 (m, 4H)
4-1	480,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,82 - 10,04 (1H, m), 7,79 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s), 7,43 (1H, dt, *J* = 8,3, 4,0 Hz), 7,26 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,22 (2H, d, *J* = 3,7 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,26 - 6,38 (1H, m), 6,12 (1H, dd, *J* = 16,8, 2,2 Hz), 5,66 - 5,72 (1H, m), 4,58 - 4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,98 (1F, s)

4-2	418,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 7,65 (1H, d, *J* = 1,4 Hz), 6,25 - 6,36 (1H, m), 6,10 (1H, dd, *J* = 17,0, 2,3 Hz), 5,64 - 5,72 (1H, m), 4,58 (4H, s), 4,47 (2H, s), 4,18 (2H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -113,54 (1F, s)
4-3	494,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 7,93 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,45 - 7,57 (2H, m), 7,23 - 7,36 (2H, m), 7,16 (1H, d, *J* = 2,5 Hz), 6,27 - 6,39 (1H, m), 6,11 (1H, dd, *J* = 17,0, 2,2 Hz), 5,65 - 5,76 (1H, m), 4,58 - 4,67 (4H, m), 4,50 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,93 (3H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,88 (1F, s)
4-4	391,8	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 8,93 (1H, s a), 7,63 - 7,77 (1H, m), 6,04 - 6,33 (2H, m), 5,60 - 5,77 (1H, m), 4,89 (1H, d a, *J* = 3,3 Hz), 4,72 (2H, dd a, *J* = 8,1, 3,6 Hz), 4,28 (2H, dd a, *J* = 8,0, 3,9 Hz). ^{19}F RMN (377 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -113,24 (1F, s)
4-5	468,0	1H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*6) δ 8,92 - 9,00 (1H, m), 7,93 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,45 - 7,60 (2H, m), 7,25 - 7,36 (2H, m), 7,17 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,08 - 6,36 (2H, m), 5,69 (1H, dd, *J* = 9,8, 2,2 Hz), 4,87 - 5,01 (1H, m), 4,69 - 4,84 (2H, m), 4,33 (2H, d a, *J* = 3,3 Hz), 3,94 (3H, s). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,93 (1F, s)
4-6	454,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,95 (1H, s), 8,97 (1H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,80 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,72 (1H, s), 7,39 - 7,49 (1H, m), 7,16 - 7,32 (3H, m), 7,05 (1H, d, *J* = 2,2 Hz), 6,08 - 6,36 (2H, m), 5,65 - 5,73 (1H, m), 4,87 - 5,05 (1H, m), 4,77 (2H, td, *J* = 8,2, 2,6 Hz), 4,33 (2H, t a, *J* = 6,2 Hz). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -124,03 (1F, s)
4-7	391,8	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,23 - 9,42 (1H, m), 8,04 (1H, d, *J* = 1,0 Hz), 6,37 (1H, dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz), 6,15 (1H, dd, *J* = 17,0, 2,0 Hz), 5,65 - 5,86 (1H, m), 4,70 (1H, t a, *J* = 8,0 Hz), 4,35 - 4,48 (1H, m), 4,25 - 4,33 (1H, m), 4,22 (1H, dd a, *J* = 9,0, 4,3 Hz), 3,99 (1H, dd a, *J* = 10,3, 4,4 Hz). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -113,81 (1F, s)
4-8	420,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 8,64 (1H, s a), 8,15 (1H, d a, *J* = 8,8 Hz), 6,58 - 6,97 (1H, m), 5,97 - 6,27 (1H, m), 5,58 - 5,74 (1H, m), 4,50 (1H, d a, *J* = 11,5 Hz), 3,91 (1H, d a, *J* = 13,5 Hz), 3,14 - 3,28 (2H, m), 2,85 - 2,97 (1H, m), 2,08 - 2,23 (1H, m), 1,79 - 1,91 (1H, m), 1,64 - 1,78 (1H, m), 1,45 - 1,60 (1H, m). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -114,17 (1F, s a)
4-9	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,87 - 10,07 (1H, m), 8,50 - 8,70 (1H, m), 8,06 - 8,23 (1H, m), 7,70 - 7,88 (1H, m), 7,39 - 7,48 (1H, m), 7,19 - 7,28 (3H, m), 7,02 - 7,08 (1H, m), 6,68 - 6,93 (1H, m), 6,05 - 6,23 (1H, m), 5,64 - 5,78 (1H, m), 4,51 - 4,63 (1H, m), 4,06 - 4,17 (1H, m), 3,91 - 4,04 (1H, m), 3,14 - 3,30 (1H, m), 2,91 - 3,01 (1H, m), 2,14 - 2,29 (1H, m), 1,83 - 1,96 (1H, m), 1,68 - 1,82 (1H, m), 1,49 - 1,65 (1H, m).
5-1	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,89 - 10,10 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 8,2, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,10 - 6,23 (m, 1H), 5,69 - 5,81 (m, 1H), 5,37 - 5,59 (m, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 3H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -124,10 (1F, s)
5-2	468,2	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,89 - 10,09 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,16 - 7,31 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,20 - 6,32 (m, 1H), 6,08 - 6,18 (m, 1H), 5,65 (dd, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 2H), 4,40 (d a, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -124,13 (1F, s)
5-3	484,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (t a, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,28 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,23 - 6,41 (m, 1H), 6,07 - 6,19 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 5,36 (t a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 4H), 3,74 (d a, *J* = 5,5 Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -124,12 (1F, s)

5-4	482,1	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,99 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 1H), 7,16 - 7,34 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,75 - 6,96 (m, 1H), 6,11 - 6,35 (m, 1H), 5,66 - 5,90 (m, 1H), 4,43 - 4,91 (m, 1H), 4,07 - 4,39 (m, 1H), 3,90 - 4,05 (m, 1H), 3,71 - 3,87 (m, 1H), 3,61 (d a, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,33 - 3,51 (m, 2H), 1,36 (s a, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -124,10 (1F, s)
5-5	480,1	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,97 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,54 - 6,86 (m, 1H), 6,14 - 6,31 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 5,21 - 5,40 (m, 1H), 4,96 - 5,17 (m, 1H), 4,61 - 4,73 (m, 1H), 4,15 - 4,42 (m, 2H), 3,55 - 3,92 (m, 1H), 2,25 - 2,47 (m, 1H), 1,93 - 2,20 (m, 1H)
5-6	480,1	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,97 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,55 - 6,83 (m, 1H), 6,23 (ddd, *J* = 16,5, 7,5, 2,2 Hz, 1H), 5,79 (d a, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,22 - 5,40 (m, 1H), 4,96 - 5,18 (m, 1H), 4,61 - 4,72 (m, 1H), 4,18 - 4,44 (m, 2H), 3,57 - 3,94 (m, 1H), 2,27 - 2,45 (m, 1H), 1,92 - 2,24 (m, 1H)
5-7	482,1	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 9,97 (1H, s a), 8,02 (1H, s), 7,80 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,35 - 7,53 (1H, m), 7,17 - 7,33 (3H, m), 7,07 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 6,84 (1H, dd, *J* = 16,7, 10,5 Hz), 6,19 (1H, dd, *J* = 16,8, 1,7 Hz), 5,68 - 5,83 (1H, m), 4,43 - 4,93 (1H, m), 4,08 - 4,39 (1H, m), 3,93 - 4,05 (1H, m), 3,79 (1H, d a, *J* = 11,6 Hz), 3,54 - 3,66 (1H, m), 3,37 - 3,50 (2H, m), 1,35 (3H, s a). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -123,81 (1F, d, *J* = 16,5 Hz)
5-8	480,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,98 (s, 1H), 7,86 (d a, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,53 (m, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 3H), 7,06 (s a, 1H), 6,25 - 6,55 (m, 1H), 6,11 - 6,24 (m, 1H), 5,64 - 5,82 (m, 1H), 5,14 - 5,44 (m, 1H), 5,03 - 5,12 (m, 1H), 4,24 - 4,59 (m, 1H), 3,63 - 4,20 (m, 3H), 2,22 - 2,48 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -124,17 - -123,93 (m, 1F)
5-9	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 1H), 7,15 - 7,35 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 17,0, 10,4 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 17,0, 2,1 Hz, 1H), 5,66 - 5,81 (m, 1H), 4,94 - 5,06 (m, 1H), 4,67 (t a, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,49 (dd a, *J* = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,43 (m, 1H), 4,21 (dd a, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ -124,00 (s, 1F)
6-1	452,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 7,97 - 8,10 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,19 (dd, *J* = 16,8, 2,3 Hz, 1H), 5,71 - 5,84 (m, 1H), 3,86 (d a, *J* = 19,9 Hz, 4H), 3,63 (d a, *J* = 1,0 Hz, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -126,04 (1F, s)
6-2	437,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 8,67 - 8,79 (1H, m), 8,18 (1H, dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz), 8,10 (1H, s), 7,61 (1H, dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz), 6,86 (1H, dd, *J* = 16,6, 10,4 Hz), 6,19 (1H, dd, *J* = 16,8, 2,3 Hz), 5,77 (1H, dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz), 3,79 - 3,97 (4H, m), 3,58 - 3,73 (4H, m). ^{19}F RMN (376 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ -125,75 (1F, s)
7-1	518,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,13 (s a, 1H) 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H) 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H) 7,43 (t a, *J* = 7,0 Hz, 1H) 7,20 - 7,30 (m, 3H) 7,08 (dd, *J*=5,8, 2,2 Hz, 1H) 6,78 - 6,91 (m, 1H) 6,27 - 6,70 (m, 1H) 6,20 (dd, *J* = 16,6, 2,0 Hz, 1H) 5,76 - 5,84 (m, 1H) 4,73 - 4,87 (m, 1H) 4,19 - 4,72 (m, 2H) 3,55 - 3,90 (m, 3H) 3,36 - 3,47 (m, 1H)
7-2	500,0	^{1}H RMN (DMSO-d$_6$) δ: 9,73-10,17 (m, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,77-6,93 (m, 1H), 6,15-6,24 (m, 1H), 5,74-5,83 (m, 1H), 4,57-4,92 (m, 3H), 4,14-4,54 (m, 2H), 3,55-3,87 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H)

7-3	526,0	^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 9,76-10,22 (m, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,04-7,11 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,14-6,22 (m, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H), 3,68-5,36 (m, 4H), 3,60-3,67 (m, 3H)
8-1	547	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,06 (d a, *J* = 15,1 Hz, 1H) 8,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H) 7,51 - 7,56 (m, 1H) 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H) 7,33 (tdd, *J* = 7,5, 7,5, 3,8, 1,4 Hz, 1H) 7,14 - 7,25 (m, 2H) 6,84 (dd, *J* = 16,8, 10,4 Hz, 1H) 6,62 - 6,74 (m, 2H) 6,14 - 6,26 (m, 2H) 5,71 - 5,78 (m, 1H) 3,71 - 3,99 (m, 8 H) 2,52 - 2,59 (m, 1H) 1,02 - 1,12 (m, 6 H). ^{19}F RMN (377 Mhz, DMSO-d_6) δ -113,6 (s, 1F) -114,8 (s, 1F).
8-2	548,2	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,61 (1H, s a) 8,17 (1H, s) 7,49 - 7,55 (2H, m) 7,35 - 7,43 (1H, m) 7,23 - 7,30 (1H, m) 7,09 (1H, d, *J* = 7,88 Hz) 6,58 - 6,72 (3H, m) 6,41 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,66 Hz) 5,82 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,55 Hz) 3,80 - 4,15 (8 H, m) 2,71 (1H, spt, *J* = 6,84 Hz) 1,23 (3H, d, *J* = 6,84 Hz) 1,03 (4H, d, *J* = 6,84 Hz)
8-3	561	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H) 7,35 - 7,49 (m, 2H) 7,18 - 7,32 (m, 1H) 7,01 - 7,17 (m, 2H) 6,67 - 6,74 (m, 1H) 6,48 - 6,65 (m, 3H) 6,32 - 6,44 (m, 1H) 5,77 - 5,83 (m, 1H) 4,19 - 5,14 (m, 3H) 3,75 - 3,98 (m, 1H) 3,41 - 3,68 (m, 2H) 2,85 - 3,28 (m, 1H) 2,49 - 2,71 (m, 1H) 1,34 - 1,54 (m, 3H) 1,13 - 1,21 (m, 3H) 1,00 - 1,07 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 Mhz, $CDCl_3$) δ -113,43 - -113,3 (m, 1F) -114,3 - -113,9 (m, 1F).
8-3-1	561,2	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H) 7,37 - 7,51 (m, 2H) 7,21 - 7,34 (m, 1H) 7,05 - 7,20 (m, 2H) 6,70 (d a, *J* = 8,1 Hz, 1H) 6,52 - 6,67 (m, 3H) 6,39 (dd, *J* = 16,8, 1,7 Hz, 1H) 5,80 (dd, *J* = 10,5, 1,6 Hz, 1H) 4,26 - 5,00 (m, 3H) 3,40 - 4,00 (m, 3H) 3,06 - 3,24 (m, 1H) 2,52 - 2,69 (m, 1H) 1,20 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H) 1,04 (d a, *J* = 6,4 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 Mhz, $CDCl_3$) δ -113,31 (d a, *J* = 63,3 Hz, 1F) -113,99 (d a, *J* = 33,8 Hz, 1F).
8-3-2	561,2	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s a, 1H) 7,35 - 7,48 (m, 2H) 7,21 - 7,32 (m, 1H) 7,04 - 7,17 (m, 2H) 6,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) 6,49 - 6,66 (m, 3H) 6,36 (d a, *J* = 16,6 Hz, 1H) 5,78 (dd, *J* = 10,4, 1,9 Hz, 1H) 4,29 - 5,11 (m, 2H) 3,46 - 4,02 (m, 3H) 2,93 - 3,29 (m, 2H) 2,49 - 2,68 (m, 1H) 1,48 (dd, *J*=14,5, 2,1 Hz, 6 H) 1,03 (d a, *J*=6,0 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 Mhz, $CDCl_3$) δ -113,32 (d a, *J*=9,5 Hz, 1F) -114,02 - -113,78 (m, 1F).
8-4	576	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,41 - 7,50 (m, 1H) 7,32 (s, 1H) 7,30 (s, 1H) 7,22 - 7,30 (m, 1H) 6,53 - 6,75 (m, 3H) 6,42 (dd, *J* = 16,8, 1,7 Hz, 1H) 5,77 - 5,86 (m, 1H) 3,53 - 5,25 (m, 6 H) 2,98 - 3,34 (m, 1H) 2,16 - 2,49 (m, 4H) 1,52 (d a, *J* = 19,5 Hz, 3H) 1,07 - 1,17 (m, 6 H). ^{19}F RMN (377 Mhz, $CDCl_3$) δ -104,8 (s a, 1F) -104,9 (s a, 1F).
8-5	546,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,08 - 10,10 (m, 1H) 8,47 - 8,48 (m, 1H) 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 1H) 7,04 - 7,25 (m, 1H) 6,82 - 6,90 (m, 1H) 6,63 - 6,77 (m, 2H) 6,30 - 6,31 (m, 1H) 6,16 - 6,21 (m, 1H) 5,72 - 5,79 (m, 1H) 3,84 - 4,02 (m, 6 H) 3,76 - 3,81 (m, 2H), 1,54 - 1,55 (m, 1H) 1,23 (s, 2H) 0,74 - 0,85 (m, 1H), 0,52 - 0,69 (m, 1H)
8-6	562,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,62 (1H, s a) 8,10 - 8,13 (1H, m) 7,49 - 7,56 (2H, m) 7,35 - 7,43 (1H, m) 7,22 - 7,30 (1H, m) 7,10 (1H, s a) 6,54 - 6,73 (3H, m) 6,38 - 6,45 (1H, m) 5,82 (1H, dd, *J* = 10,57, 1,45 Hz) 2,60 - 5,27 (8 H, m) 1,42 - 1,54 (3H, m) 1,23 (3H, d, *J* = 6,84 Hz) 1,03 (3H, d, *J* = 6,84 Hz)
9-1	611,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,42 (d a, *J* = 17,0 Hz, 1H), 7,86 - 8,11 (m, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 1H), 7,47 (t a, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,96 (m, 1H), 6,44 - 6,58 (m, 1H), 6,11 - 6,29 (m, 2H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 4,68 - 4,98 (m, 1H), 3,96 - 4,52 (m, 3H), 3,52 - 3,85 (m, 2H), 3,34 - 3,51 (m, 1H), 2,95 - 3,26 (m, 1H), 1,27 - 1,41 (m, 3H), 0,95 - 1,13 (m, 6 H)

9-2	531,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 8,08 (m, 1H), 7,49 - 7,67 (m, 2H), 7,41 (d a, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,76 - 6,98 (m, 1H), 6,52 - 6,67 (m, 1H), 6,09 - 6,29 (m, 1H), 5,75 (s a, 1H), 4,61 - 4,96 (m, 1H), 4,23 - 4,48 (m, 1H), 3,93 - 4,21 (m, 2H), 3,50 - 3,77 (m, 1H), 3,33 - 3,49 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 1H), 2,94 - 3,24 (m, 1H), 1,27 (d a, *J* = 9,3 Hz, 6 H), 1,09 (s a, 3H)
9-3	576,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,88 - 8,01 (m, 1H), 7,49 - 7,61 (m, 1H), 7,46 (t a, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,95 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,17 - 6,32 (m, 2H), 6,11 - 6,16 (m, 1H), 5,72 - 5,81 (m, 1H), 5,40 (d a, *J* = 10,8 Hz, 2H), 4,66 - 4,99 (m, 1H), 4,21 - 4,52 (m, 2H), 3,94 - 4,20 (m, 2H), 3,53 - 3,82 (m, 2H), 3,36 - 3,51 (m, 1H), 1,27 - 1,40 (m, 3H), 0,95 - 1,12 (m, 6 H)
9-4	593,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,11-7,27 (m, 4H), 6,68-6,93 (m, 2H), 6,14-6,36 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,72-4,12 (m, 8H), 2,23-2,40 (m, 1H), 1,32-1,65 (m, 2H), 0,95-1,16 (m, 3H), 0,36-0,75 (m, 3H).
9-5	530,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H) 7,85 - 7,90 (m, 2H) 7,64 - 7,72 (m, 2H) 7,10 - 7,18 (m, 1H) 6,73 - 6,78 (m, 1H) 6,57 - 6,67 (m, 2H) 6,33 (s, 1H) 6,10 - 6,14 (m, 1H) 5,66 - 5,72 (m, 1H) 3,85 - 3,96 (m, 4H) 3,48 - 3,79 (m, 2H) 3,68 - 3,75 (m, 2H)
9-6	546,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,92 - 10,25 (m, 1H) 8,44 - 8,82 (m, 1H) 8,27 - 8,40 (m, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,27- 7,28 (m, 1H) 7,11 - 7,21 (m, 1H) 6,72 - 6,91 (m, 1H) 6,48 - 6,71 (m, 2H) 6,03 - 6,31 (m, 2H) 5,48 - 5,79 (m, 1H) 3,57 4,16 (m, 8 H) 1,36 - 1,70 (m, 1H) 0,21 - 0,92 (m, 4H)
9-7	561,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,44 - 8,56 (m, 1H) 8,41 - 8,44 (m, 1H) 8,00 - 8,03 (m, 1H) 7,35 - 7,37 (m, 1H) 7,14 - 7,23 (m, 1H) 6,75 - 6,83 (m, 1H), 6,56 - 6,66 (m, 2H) 6,40 - 6,46 (m, 1H) 6,25 - 6,31 (m, 1H) 5,75 - 5,82 (m, 1H) 4,42 - 4,67 (m, 2H) 3,59 - 3,89 (m, 2H) 1,57 - 1,70 (m, 1H) 1,45 - 1,52 (m, 3H) 1,27 (s, 4H) 0,80 - 0,88 (m, 3H)
9-8	561,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,43 - 8,50 (m, 1H) 8,30 - 8,36 (m, 1H) 7,91 - 7,97 (m, 1H) 7,25 - 7,32 (m, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 1H) 6,70 - 6,78 (m, 1H) 6,47 - 6,60 (m, 2H) 6,33 - 6,41 (m, 1H) 6,16 - 6,26 (m, 1H) 5,68 - 5,77 (m, 1H) 4,32 - 4,52 (m, 2H) 3,50 - 3,81 (m, 2H) 1,51 - 1,62 (m, 1H) 1,36 -1,41 (m, 3H) 1,19 (s, 4H) 0,74 - 0,85 (m, 3H)
9-9	581,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,48 - 8,57 (m, 1H) 8,31 - 8,41 (m, 1H) 8,13 - 8,18 (m, 1H) 7,38 - 7,54 (m, 3H) 7,28 - 7,40 (m, 1H) 6,82 - 6,95 (m, 1H) 6,45 -6,50 (m, 1H) 6,28 - 6,38 (m, 1H) 5,81 - 5,90 (m, 1H) 4,47 - 4,63 (m, 2H) 4,07 - 4,25 (m, 1H) 3,63 - 3,94 (m, 2H) 2,13 - 2,21 (m, 3H) 1,62 - 1,75 (m, 1H) 1,51 - 1,57 (m, 3H) 1,27 - 1,37 (m, 3H) 0,86 - 0,95 (m, 3H)
9-10	597,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,01 (d a, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,27 (m, 2H), 6,78 - 6,97 (m, 1H), 6,14 - 6,29 (m, 2H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 4,70 - 4,98 (m, 1H), 3,98 - 4,54 (m, 3H), 3,39 - 3,85 (m, 2H), 2,91 - 3,29 (m, 1H), 1,27 - 1,41 (m, 3H), 1,10 (t a, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,94 - 1,07 (m, 3H)
9-11	561,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d a, *J* = 16,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,68 (m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 4H), 7,10 - 7,26 (m, 2H), 6,76 - 6,96 (m, 1H), 6,12 - 6,31 (m, 2H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 4,68 - 4,97 (m, 1H), 3,95 - 4,51 (m, 3H), 3,44 - 3,85 (m, 2H), 2,92 - 3,26 (m, 2H), 1,27 - 1,41 (m, 3H), 1,06 - 1,17 (m, 3H), 0,92 - 1,06 (m, 3H)
9-12	583	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H) 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H) 7,51 - 7,59 (m, 1H) 7,34 - 7,44 (m, 3H) 7,21 (td, *J* = 7,7, 0,8 Hz, 1H) 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H) 6,56 - 6,75 (m, 1H) 6,45 (dd, *J* = 16,8, 1,7 Hz, 1H) 5,81 - 5,90 (m, 1H) 4,33 - 5,25 (m, 3H) 3,82 - 4,01 (m, 1H) 3,05 - 3,71 (m, 3H) 2,40 - 2,58 (m, 2H) 2,20 - 2,37 (m, 2H) 1,57 (d a, *J* = 18,0 Hz, 3H) 1,10 (td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 6 H).

9-13	579,2	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,93 (0,5H, s) 7,92 (0,5H, s) 7,69 - 7,74 (1H, m) 7,18 - 7,51 (7H, m) 7,11 - 7,16 (1H, m) 6,88 (1H, dd, *J* = 25,82, 2,54 Hz) 6,59 - 6,68 (2H, m) 6,42 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,82 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,56 Hz) 3,81 - 4,11 (8 H, m) 2,65 - 2,74 (1H, m) 1,25 (1,5H, d, *J* = 6,85 Hz) 1,22 (1,5H, d, *J* = 6,85 Hz) 1,13 (1,5H, d, *J* = 6,85 Hz) 0,98 (1,5H, d, *J* = 6,85 Hz)
9-14	540,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,21 (0,6H, s a) 10,12 (0,4H, s a) 8,29 - 8,35 (1H, m) 7,28 - 7,38 (1H, m) 6,73 - 6,85 (3H, m) 6,17 (1H, dd, *J* = 16,59, 2,28 Hz) 5,74 (1H, dd, *J* = 10,37, 2,28 Hz) 5,30 - 5,38 (0,6H, m) 5,00 - 5,06 (0,4H, m) 3,61 - 3,96 (8 H, m) 2,90 - 3,06 (1H, m) 1,69 - 1,83 (1H, m) 1,15 - 1,52 (6H, m) 0,69 - 1,04 (6H, m)
10-1	503,1	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,15 (1H, s a) 8,33 (1H, s) 7,36 - 7,45 (2H, m) 7,24 - 7,36 (4H, m) 6,90 (1H, dd, *J* = 16,63, 10,37 Hz) 6,70 - 6,80 (2H, m) 6,18 (1H, dd, *J* = 16,73, 2,25 Hz) 5,75 (1H, dd, *J* = 10,56, 2,15 Hz) 3,83 - 3,97 (4H, m) 3,47 - 3,62 (4H, m) 1,98 - 2,06 (3H, m)
10-2	519,2	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,16-8,24 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,70-6,82 (m, 2H), 6,57-6,69 (m, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 4H), 3,49-3,71 (m, 7H), 2,52-2,66 (m, 1H).
10-3	537,0	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,35 (1H, s) 7,38 - 7,42 (1H, m) 7,37 (1H, s) 7,31 - 7,36 (2H, m) 7,21 (1H, td, *J* = 8,31, 6,85 Hz) 6,83 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,69 (1H, d, *J* = 8,41 Hz) 6,63 (1H, t a, *J* = 8,80 Hz) 6,24 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 5,77 (1H, dd, *J* = 10,66, 1,86 Hz) 3,94 - 4,01 (4H, m) 3,58 - 3,66 (4H, m) 1,99 - 2,04 (3H, m)
10-4	531,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,34 (1H, s) 7,44 - 7,51 (2H, m) 7,34 (1H, d, *J* = 4,30 Hz) 7,27 - 7,32 (1H, m) 7,15 - 7,25 (2H, m) 6,83 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,66 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,57 - 6,64 (1H, m) 6,21 - 6,27 (1H, m) 5,77 (1H, dd, *J* = 10,66, 1,86 Hz) 3,93 - 4,02 (4H, m) 3,56 - 3,65 (4H, m) 2,46 - 2,56 (1H, m) 0,98 - 1,13 (6H, m)
10-5	517,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,44 (1H, s) 7,46 - 7,57 (3H, m) 7,26 - 7,44 (3H, m) 6,94 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,77 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,68 - 6,75 (1H, m) 6,35 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,86 Hz) 5,88 (1H, dd, *J* = 10,76, 1,96 Hz) 4,04 - 4,12 (4H, m) 3,67 - 3,76 (4H, m) 2,36 - 2,60 (2H, m) 1,06 (3H, q, *J* = 7,63 Hz)
10-6	504,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,56 (1H, d a, *J* = 5,09 Hz) 8,51 (1H, s) 8,42 (1H, s) 7,49 (1H, d a, *J* = 5,09 Hz) 7,43 (1H, s) 7,22 - 7,29 (1H, m) 6,87 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,72 (1H, d a, *J* = 8,41 Hz) 6,67 (1H, t a, *J* = 8,71 Hz) 6,28 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,27 Hz) 5,79 - 5,84 (1H, m) 3,98 - 4,06 (4H, m) 3,64 - 3,73 (4H, m) 2,19 (3H, s)
10-7	517,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,46 (1H, s) 7,24 - 7,41 (5H, m) 6,93 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,76 (1H, d, *J* = 8,41 Hz) 6,68 - 6,74 (1H, m) 6,34 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 5,87 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 4,05 - 4,11 (4H, m) 3,68 - 3,76 (4H, m) 2,02 (3H, s) 2,00 (3H, s)
10-8	504,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,62 (1H, dd, *J* = 4,89, 1,56 Hz) 8,43 (1H, s) 7,87 (1H, dd, *J* = 7,73, 1,47 Hz) 7,48 (1H, dd, *J* = 7,63, 5,09 Hz) 7,43 (1H, s) 7,27 (1H, td, *J* = 8,31, 6,85 Hz) 6,89 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,74 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,68 (1H, t, *J* = 8,80 Hz) 6,30 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,86 Hz) 5,83 (1H, dd, *J* = 10,66, 1,86 Hz) 3,99 - 4,07 (4H, m) 3,65 - 3,74 (4H, m) 2,34 (3H, s)
10-9	528,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,33 (1H, s) 7,75 (1H, s) 7,52 - 7,56 (1H, m) 7,12 - 7,28 (4H, m) 6,82 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,64 (1H, d, *J* = 8,41 Hz) 6,55 - 6,61 (1H, m) 6,24 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 6,14 (1H, dd, *J* = 3,33, 0,78 Hz) 5,77 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 3,91 - 4,01 (4H, m) 3,55 - 3,63 (4H, m)
10-10	529,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,52 (1H, s) 7,55 - 7,63 (2H, m) 7,44 - 7,51 (2H, m) 7,35 - 7,43 (1H, m) 7,24 (1H, t, *J* = 7,04 Hz) 7,02 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,83 - 6,90 (1H, m) 6,76 - 6,83 (1H, m) 6,43 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,66 Hz) 5,97 (1H, dd, *J* = 10,66, 1,66 Hz) 4,13 - 4,19 (4H, m) 3,76 - 3,82 (4H, m) 1,56 - 1,70 (1H, m) 0,70 - 0,92 (3H, m) 0,55 - 0,68 (1H, m)

10-11	523,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,40 (1H, s) 7,50 - 7,70 (4H, m) 7,42 (1H, s) 7,22 - 7,30 (1H, m) 6,89 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,63 - 6,76 (2H, m) 6,30 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,86 Hz) 5,83 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 3,98 - 4,10 (4H, m) 3,62 - 3,76 (4H, m)
10-12	543,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,45 (1H, s) 7,63 - 7,67 (1H, m) 7,51 - 7,54 (1H, m) 7,44 - 7,48 (1H, m) 7,34 - 7,37 (1H, m) 7,21 (1H, td, *J* = 8,22, 6,85 Hz) 6,90 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,58 - 6,72 (2H, m) 6,31 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 5,84 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 4,03 - 4,08 (4H, m) 3,69 - 3,75 (4H, m) 2,22 (1,25H, s) 2,20 (1,75H, s)
10-13	447,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 10,26 (1H, s a) 8,31 (1H, s) 8,14 (1H, s) 7,31 - 7,40 (1H, m) 6,78 - 6,92 (3H, m) 6,17 (1H, dd, *J* = 16,63, 2,35 Hz) 5,74 (1H, dd, *J* = 10,37, 2,35 Hz) 3,79 - 3,92 (4H, m) 3,46 - 3,55 (4H, m)
11-1-1	567,2	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 10,28 (1H, s a) 7,94 (1H, s) 7,35 - 7,49 (4H, m) 7,25 - 7,31 (2H, m) 7,11 (1H, d, *J* = 7,67 Hz) 6,64 (1H, dd, *J* = 16,79, 10,57 Hz) 6,54 (1H, s) 6,41 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,87 Hz) 5,81 (1H, dd, *J* = 10,57, 1,66 Hz) 3,83 - 4,07 (8 H, m) 2,74 (1H, spt, *J* = 6,84 Hz) 2,13 (3H, s) 1,23 (3H, d, *J* = 6,84 Hz) 1,04 (3H, d, *J* = 6,84 Hz)
11-1-2	567,2	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 10,37 (1H, s a) 7,94 (1H, s) 7,34 - 7,50 (4H, m) 7,21 - 7,31 (2H, m) 7,13 (1H, d, *J* = 7,67 Hz) 6,64 (1H, dd, *J* = 16,90, 10,68 Hz) 6,55 (1H, s) 6,41 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,66 Hz) 5,81 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,55 Hz) 3,83 - 4,08 (8 H, m) 2,70 (1H, spt, *J* = 6,84 Hz) 2,13 (3H, s) 1,22 (3H, d, *J* = 6,84 Hz) 1,03 (3H, d, *J* = 6,84 Hz). MS (ESI, +va) m/z: 567,2 $[M + H]^+$.
11-2-1	581,3	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,12-8,21 (m, 1H), 7,30-7,56 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,80-6,97 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,30-6,41 (m, 1H), 5,79-5,94 (m, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 4,39-4,69 (m, 2H), 4,07-4,30 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,21-3,51 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,54 (d a, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)
11-2-2	581,2	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,15 (s, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,87 (dd, *J* = 1,35, 10,68 Hz, 1H), 5,02-5,12 (m, 1H), 4,42-4,69 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 1H), 3,65-3,93 (m, 2H), 3,21-3,47 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,53 (d a, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (d a, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)

Tabla 13: Datos analíticos para ejemplos individuales

N.º de ej.	LRMS: (ESI, ion positivo) m/z	RMN
12	453,2	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,30-8,37 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,72 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 3,73-4,05 (m, 4H), 3,35-3,62 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,29-1,34 (m, 1H), 1,03-1,14 (m, 2H). m/z (ESI) M+H: 453,2,
13	504,2	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,96-8,09 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,54-6,67 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 1H), 5,68-5,82 (m, 1H), 3,74-3,96 (m, 4H), 3,12-3,43 (m, 4H).
14	481,2,	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,10-8,22 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,33-6,44 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,40-3,63 (m, 4H), 2,06-2,24 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H).
15	496,2	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,08-8,15 (m, 1H), 7,98-8,05 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,76-6,85 (m, 1H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,30-6,43 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,77-4,05 (m, 4H), 3,40-3,56 (m, 4H), 3,32-3,38 (m, 4H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,64-1,70 (m, 2H)
16	505,2	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,41-8,45 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,59-6,70 (m, 1H), 6,31-6,41 (m, 1H), 5,97-6,06 (m, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 3,76-4,03 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 4H).
17-1	539,2	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).
17-2	525,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62-6,71 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 4H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,07 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H).
18-1	512,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,20 (s a, 1H), 5,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,85 (m, 4H), 3,54-3,66 (m, 4H).
18-2	560,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84-3,93 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 4H).
18-3	498,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,43 (s a, 1H), 5,20 (s a, 1H), 5,07-5,14 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,57-3,66 (m, 4H).

19-1	486,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 4H), 3,56 (s, 3H).
19-2	472,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 3,81-3,94 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 3H).
19-3	472,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80-3,94 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 4H).
20	512	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,83 (s a, 4H), 3,63 (s a, 4H), 3,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H). ^{19}FNMR (377 Mhz, DMSO-d_6) δ -123,8 (s, 1F).
21	469	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, *J* = 4,2, 1,3 Hz, 1H) 7,72 - 7,78 (m, 2H) 7,64 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H) 7,16 (dd, *J* = 8,4, 4,3 Hz, 1H) 6,56 - 6,66 (m, 1H) 6,40 (dd, *J* = 16,8, 1,6 Hz, 1H) 5,78 - 5,87 (m, 1H) 4,01 (s a, 2H) 3,89 (s a, 2H) 3,50 - 3,60 (m, 4H). ^{19}F RMN (376 Mhz, $CDCl_3$) δ -121,33 (s, 1F).
22	512,0	^{1}H RMN (400 Mhz, DMSO-d_6) δ 3,14 - 3,28 (m, 1H) 3,52 - 3,87 (m, 3H) 4,15 - 5,03 (m, 2H) 5,15 - 5,23 (m, 1H) 5,77 - 5,83 (m, 1H) 6,13 - 6,24 (m, 1H) 6,86 (s a, 1H) 7,06 - 7,12 (m, 1H) 7,20 - 7,30 (m, 3H) 7,38 - 7,49 (m, 1H) 7,76 - 7,84 (m, 1H) 8,07 - 8,13 (m, 1H) 9,98 (s a, 1H) 13,42 (s a, 1H).
23	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, *DMSO-d*$_6$) δ 12,92 - 13,19 (1H, m), 8,02 - 8,21 (1H, m), 7,47 - 7,60 (2H, m), 7,02 - 7,09 (1H, m), 6,80 - 6,93 (1H, m), 6,15 - 6,25 (1H, m), 5,71 - 5,82 (1H, m), 3,80 - 3,96 (4H, m), 3,60 - 3,72 (4H, m), 1,55 - 1,74 (1H, m), 0,72 - 0,79 (2H, m), 0,58 - 0,71 (2H, m).
24	482,0	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,72-6,84 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,15-6,28 (m, 1H), 5,68-5,81 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).
25	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,2 (dd, *J* = 1,5, 16,8 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 3,82-3,93 (m, 4H), 3,50-3,66 (m, 4H)
26	468,0	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,19 (dd, *J* = 1,8, 16,6 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 1,8, 10,6 Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 3,56-3,66 (m, 4H).
27	512,3	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 9,51 (0,6H, s a) 8,98 (0,4H, s a) 7,63 (0,4H, s) 7,58 (0,6H, s) 7,35 - 7,43 (2H, m) 7,10 - 7,26 (3H, m) 6,78 (1H, dd, *J* = 16,63, 8,22 Hz) 6,59 - 6,71 (2H, m) 6,36 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,37 Hz) 4,10 - 4,38 (4H, m) 3,80 - 4,03 (4H, m) 2,60 - 2,72 (1H, m) 2,61 (1,2H, s) 2,59 (1,8 H, s) 0,91 - 1,08 (6H, m)

28	517,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,27 (1H, s) 8,15 (0,33H, s) 8,10 (0,67H, s) 7,19 - 7,31 (5H, m) 7,10 - 7,16 (1H, m) 6,86 (1H, dd, *J* = 16,73, 10,66 Hz) 6,62 - 6,78 (2H, m) 6,27 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,96 Hz) 5,80 (1H, dd, *J* = 10,66, 1,86 Hz) 4,94 - 5,01 (1H, m) 3,93 - 4,03 (4H, m) 3,49 - 3,60 (4H, m) 1,81 (3H, d, *J* = 7,04 Hz)
29	521,1	^{1}H RMN (400 Mhz, METANOL-d_4) δ 8,32 (1H, s) 8,19 (1H, s) 7,26 - 7,34 (3H, m) 6,98 (2H, t, *J* = 8,71 Hz) 6,69 - 6,91 (3H, m) 6,28 (1H, dd, *J* = 16,92, 1,86 Hz) 5,82 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,54 - 4,65 (2H, m) 3,99 (4H, m) 3,58 (4H, m)
30	489,0	^{1}H RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,21 (1H, s) 8,06 (1H, s) 7,62 - 7,69 (2H, m) 7,45 - 7,51 (3H, m) 7,24 - 7,32 (1H, m) 6,81 - 6,90 (1H, m) 6,75 (1H, t, *J* = 8,41 Hz) 6,65 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,38 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 3,86 - 4,02 (4H, m) 3,57 - 3,76 (4H, m)
31	489,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,15 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,68 - 7,73 (2H, m) 7,53 - 7,58 (3H, m) 7,30 (1H, td a, *J* = 8,22, 6,65 Hz) 6,88 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,78 (1H, t, *J* = 8,61 Hz) 6,57 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,28 (1H, dd, *J* = 16,73, 1,66 Hz) 5,71 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,56 Hz) 3,78 - 3,89 (4H, m) 3,51 - 3,73 (4H, m)
32	443,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23 (1H, s) 8,11 (1H, s) 7,32 (1H, td, *J* = 8,31, 6,46 Hz) 6,88 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1H, m) 6,65 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,86 Hz) 4,18 (3H, s) 3,79 - 4,05 (4H, m) 3,34 - 3,54 (4H, m)
33	443,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,32 (1H, s) 8,01 (1H, s) 7,32 (1H, td, *J* = 8,27, 6,55 Hz) 6,89 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,77 - 6,83 (1H, m) 6,60 (1H, dd, *J* = 17,02, 10,56 Hz) 6,30 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,75 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,22 (3H, s) 3,67 - 3,98 (4H, m) 3,25 - 3,55 (4H, m)
34	427,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ ppm 8,13 (1H, s) 8,12 (1H, s) 7,28 - 7,36 (4H, m) 7,20 - 7,26 (1H, m) 6,65 (1H, dd, *J*=16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1H, dd, *J*=16,82, 1,57 Hz) 5,78 (1H, dd, *J*=10,56, 1,56 Hz) 4,61 (2H, s) 3,83 - 4,01 (4H, m) 3,48 - 3,62 (4H, m).
35	503,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,13 (1H, s) 8,11 (1H, s) 7,12 - 7,37 (6H, m) 6,91 (1H, d, *J* = 8,22 Hz) 6,77 (1H, t, *J* = 8,61 Hz) 6,64 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,37 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,96 Hz) 4,55 (2H, s) 3,34 - 4,01 (8 H, m)
36	503,1	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,12 (1H, s) 8,05 (1H, s) 7,26 - 7,36 (5H, m) 7,19 - 7,24 (1H, m) 6,93 (1H, d, *J* = 8,41 Hz) 6,76 (1H, t, *J* = 8,31 Hz) 6,58 (1H, dd, *J* = 16,82, 10,76 Hz) 6,28 (1H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,75 (1H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,54 (2H, s) 3,32 - 3,93 (8 H, m)
37	523	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,23 (0,6H, s) 8,22 (0,4H, s) 8,02 (0,4H, s) 8,00 (0,6H, s) 7,19 - 7,57 (8 H, m) 6,68 (0,4H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,60 (0,6H, dd, *J* = 16,82, 10,56 Hz) 6,38 (0,4H, dd, *J* = 16,63, 1,76 Hz) 6,32 (0,6H, dd, *J* = 16,82, 1,76 Hz) 5,79 (0,4H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 5,73 (0,6H, dd, *J* = 10,56, 1,76 Hz) 4,67 (1,2H, s) 4,60 (0,8 H, s) 3,74 - 4,06 (4H, m) 3,46 - 3,70 (4H, m) 2,21 (1,8 H, s) 2,06 (1,2H, s)
38	483,3	^{1}H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 8,04 (1H, s) 7,26 - 7,33 (1H, m) 6,82 (1H, d, *J* = 8,29 Hz) 6,71 (1H, t, *J* = 8,91 Hz) 6,51 (1H, dd, *J* = 16,79, 10,57 Hz) 6,30 (1H, dd, *J* = 16,79, 1,45 Hz) 5,72 (1H, dd, *J* = 10,47, 1,55 Hz) 4,15 (2H, d a, *J* = 6,43 Hz) 3,69 - 3,90 (8 H, m) 1,14 - 1,27 (4H, m) 0,73 - 0,88 (1H, m)

Datos de ensayos biológicos

Ensayo de intercambio de nucleótidos acoplados: Se preincubó proteína KRAS unida a GDP (aa 1-169), que contenía tanto sustituciones de aminoácidos G12C y C118A como un marcador His del extremo *N*, con una titulación del compuesto de respuesta a la dosis durante 2 horas en amortiguador de ensayo (HEPES 25 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM y Triton X-100 al 0,01 %). Luego de la preincubación del compuesto, se agregaron proteína SOS purificada (aa 564-1049) y GTP (Roche 10106399001) a los pocillos de ensayo y se incubaron durante una hora adicional. Para determinar el alcance de la inhibición del intercambio de nucleótidos mediado por SOS, se agregaron cRAF marcada con GST purificada (aa 1-149), perlas aceptoras AlphaLISA de quelato de níquel (PerkinElmer AL108R) y perlas donantes de glutatión AlphaScreen (PerkinElmer 6765302) a los pocillos del ensayo y se incubaron durante 10 minutos. Luego las placas del ensayo se leyeron en un PerkinElmer EnVision Multilabel Reader, utilizando tecnología AlphaScreen® y la información se analizó utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC_{50}.

Ensayo Fosfo-ERK1/2 MSD: Se cultivaron células MIA PaCa-2 (ATCC® CRL-1420™) y A549 (ATCC® CCL-185™) en medio RPMI 1640 (ThermoFisher Scientific 11875093) que contenía suero fetal bovino al 10 % (ThermoFisher Scientific 16000044) y penicilina-estreptomicina-glutamina 1x (ThermoFisher Scientific 10378016). Dieciséis horas antes del tratamiento con compuesto, se sembraron células MIA PaCa-2 o A549 en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 25000 células/pocillo y se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 %. Se diluyó una titulación de compuesto de respuesta a la dosis en medio de cultivo, se agregó a pocillos adecuados de una placa de cultivo celular, y luego se incubó a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 4 horas. Luego del tratamiento con compuesto, las células se estimularon con EGF 10 ng/ml (Roche 11376454001) durante 10 minutos, se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco helada, sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} (ThermoFisher Scientific 14190144) y luego se lisaron con amortiguador RIPA (Tris-HCl 50 mM pH 7,5, Igepal al 1 %, desoxicolato de sodio al 0,5 %, NaCl 150 mM y dodecilsulfato sódico al 0,5 %) que contenía inhibidores de la proteasa (Roche 4693132001) e inhibidores de la fosfatasa (Roche 4906837001). Los lisados celulares se almacenaron congelados a -80 °C durante la noche. Se ensayó la fosforilación de ERK1/2 en los lisados tratados con compuesto utilizando kits de lisado celular completo Phospho-ERK1/2 (Meso Scale Discovery K151DWD) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Luego las placas se leyeron en un Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 y la información se analizó utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC_{50}.

Tabla 15: Actividad celular y bioquímica de los compuestos

N.º de ej.	IC_{50} de intercambio acoplado (µM)	IC_{50} de p-ERK (MIA PaCa-2, µM)	IC_{50} de p-ERK (A549, µM)
1-1	0,355	2,55	>33,3
1-2	2,38	6,08	>100
1-3	0,610	3,84	>100
1-4	>10	>100	>100
1-5	6,66	-	-
1-6	2,88	36,2	>100
1-7	0,209	1,86	>100
1-8	0,894	6,07	>100
1-9	5,92	-	-
1-10	0,381	1,09	11,1
1-11	0,695	8,2	>100
1-12	11,8	-	-
1-13	>10	-	-
1-14	1,78	5,03	>100
1-15	0,562	4,7	>100
1-16	0,492	4,83	>100
1-17	63,5	-	-
1-18	0,370	0,559	>33,3
1-19	0,297	1,33	>100
1-19-1	0,115	0,368	>100
1-19-2	5,10	>100	>100
1-20	0,683	4,99	>100
1-21	1,30	4,89	>100
1-22	>250	-	-
1-23	>250	-	-
1-28	2,20	-	>100
2-1	0,341	1,89	3,7
2-2	12,7	-	-

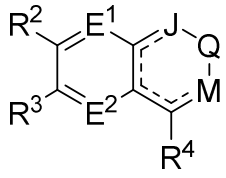
N.º de ej.	IC_{50} de intercambio acoplado (µM)	IC_{50} de p-ERK (MIA PaCa-2, µM)	IC_{50} de p-ERK (A549, µM)
2-3	4,05	6,53	>100
2-4	>250	-	--
2-5	0,684	5,46	3,7
2-5-1	0,308	1,14	>100
2-5-2	1,35	7,48	3,7
2-6	1,59	2,97	3,7
2-6-1	13,0	-	-
2-6-2	1,25	1,29	3,7
2-7	1,08	3,87	>33,3
2-8	0,361	0,258	>100
2-9	0,301	0,747	>100
2-10	1,73	3,07	>100
3-1	0,266	3,23	>100
3-1-1	3,00	>100	>100
3-1-2	0,302	2,35	>100
3-2	>250	-	-
3-3	11,3	-	-
3-4	>250	-	-
3-5	0,693	5,26	3,7
3-6	1,05	11,8	>100
3-7	6,98	-	
3-8	1,07	7,05	>100
3-9	3,37	9,25	>33,3
3-10	4,74	66,4	11,1
3-11	0,457	3,06	11,1
3-12	2,56	7,66	>100
3-13	6,49	-	-
3-14	5,64	-	-
3-15	4,03	20,1	>100
3-16	2,60	21,3	>100
3-17	5,48	-	-
3-18	2,60	>100	>100
3-19	0,954	2,03	>33,3
3-20	2,99	9,65	>100
3-21	32,0	-	-
3-22	0,249	1,12	>33,3
3-23	4,65	13,6	>100
3-24	9,07	23,7	>100
3-25	>250	-	-
4-1	0,529	2,34	>100
4-2	>250	-	-
4-3	>250	-	-
4-4	>250	-	-
4-5	>250	-	-
4-6	0,630	10,3	>100
4-7	125	-	-
4-8	177	-	-
4-9	>250	-	-
5-1	0,875	2,86	>100
5-2	14,2	-	-
5-3	14,2	-	-
5-4	0,610	3,25	>100
5-5	0,341	2,53	>100
5-6	0,883	5,9	>100
5-7	0,815	3,79	>100
5-8	0,433	1,2	>33,3
5-9	0,139	0,822	>100
6-1	0,537	1,3	3,7
6-2	5,31	-	-
7-1	0,299	0,43	>100
7-2	0,180	0,222	>100

N.º de ej.	IC_{50} de intercambio acoplado (µM)	IC_{50} de p-ERK (MIA PaCa-2, µM)	IC_{50} de p-ERK (A549, µM)
7-3	1,73	5,83	>100
8-1	0,542	0,211	62,3
8-1-1	0,172	0,046	69,8
8-1-2	0,322	0,811	>100
8-2	0,152	0,050	>100
8-3	0,283	0,061	>100
8-3-1	0,282	0,408	>100
8-3-2	0,340	0,028	>100
8-4	0,095	0,017	>33,3
8-5	0,400	2,41	>100
8-6	0,100	0,012	69,9
8-6-2	0,185	0,128	>100
8-6-1	0,066	0,01	>33,3
9-1	0,155	0,052	57,4
9-2	0,289	1,11	74,4
9-3	0,113	0,035	66,1
9-4	0,198	0,023	13
9-5	1,33	3,92	>100
9-6	0,237	3,51	>100
9-7-2	-	0,232	62,0
9-7-1	-	0,023	14,9
9-9	0,147	0,136	65,6
9-10	0,101	0,117	66,5
9-11	0,093	0,147	64
9-12	1,32	1,29	>100
9-13	0,306	0,078	12,8
9-14	0,129	0,344	>100
10-1	24,5	-	-
10-2	1,93	36,1	>100
10-3	1,10	9,33	>100
10-4	0,235	3,47	>100
10-5	0,297	3,41	>100
10-6	1,20	6,07	>100
10-7	0,533	9,2	>100
10-8	1,34	12,9	>100
10-9	1,68	33,6	>100
10-10	0,359	6,85	>100
10-11	0,516	14,7	>100
10-12	0,912	22,6	>100
10-13	15,1	-	-
11-1-1	0,231	0,247	42,9
11-1-2	0,151	0,016	21,7
11-2-1	0,219	0,054	10
11-2-2	0,256	0,006	26,4
12	3,34	25,9	>100
13	5,20	>100	>100
14	2,69	-	-
15	2,56	-	-
16	2,93	8,62	33,3
17-1	20,6	-	-
17-2	1,02	2,6	49,1
18-1	23,0	-	-
18-2	0,760	>100	>100
18-3	24,6	-	-
19-1	15,2	-	-
19-2	1,62	4,69	3,7
19-3	115	-	-
20	78,8	-	-
21	9,41	-	-
22	0,927	56,1	>100
23	3,29	3,21	>33,3

N.º de ej.	IC_{50} de intercambio acoplado (µM)	IC_{50} de p-ERK (MIA PaCa-2, µM)	IC_{50} de p-ERK (A549, µM)
24	6,20	-	-
25	0,251	0,786	>100
26	3,90	30,3	>100
27	1,28	12,8	>33,3
28	8,17	-	-
29	3,76	>100	>100
30	7,51	58	>100
31	123	-	-
32	28,6	-	-
33	103	-	-
34	34,2	-	-
35	8,01	79,7	>100
36	39,8	-	-
37	9,07	14,7	>100
38	0,484	1,39	>33,3

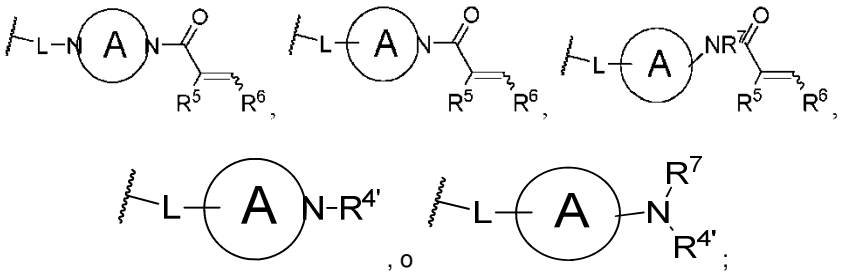
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (II):

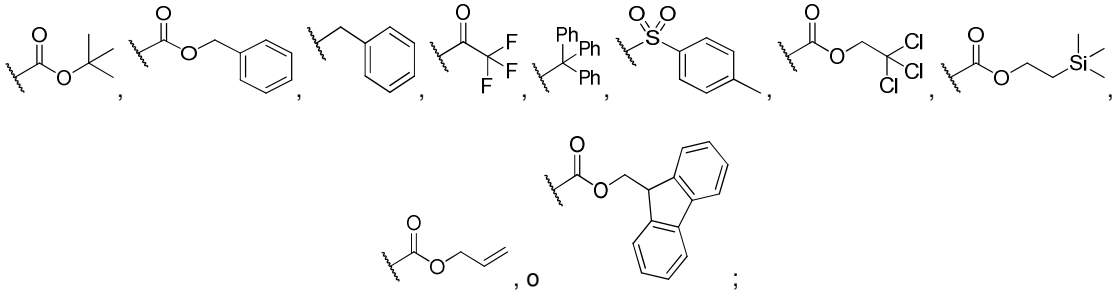


(II)

en donde
E^1 y E^2 son cada uno independientemente N o CR^1;
J es N, NR^{10} o CR^{10};
M es N, NR^{13}, o CR^{13};
$\overline{\cdots}$ es un enlace sencillo o doble según sea necesario para dar a cada átomo su valencia normal;
R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano o halo;
R^2 es halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR', N(R')$_2$, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14} o alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, y cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo, o dos sustituyentes R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-7 miembros;
R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;
R^4 es



el anillo A es un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 6-11 miembros en forma de puente, condensado o de tipo espiro, en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo, aquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, ácido carboxílico éster, haloalquilo, alquilamina, $C(O)NH_2$, oxo, halo, ciano e isociano;
L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5} o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede remplazar opcionalmente con O, S o NH;
$R^{4'}$ es H, alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, alquilen C_{1-6}-O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-arilo C_6-C_{14} o se selecciona de



R^5 y R^6 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilen C_{1-6} -O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-OH, haloalquilo C_{1-6}, alquilenamina C_{1-6}, alquilen C_{0-6}-amida, alquilen C_{0-3}-C(O)OH, alquilen C_{0-3}-C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquilen C_{1-6}-O-arilo, alquilen C_{0-3}-C(O)alquilen C_{1-4}-OH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14} o ciano, o R^5 y R^6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;
R^7 es H o alquilo C_{1-8}, o R^7 y R^5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-6 miembros;

Q es CR^8R^9, $C=CR^8R^9$, C=O, C=S o $C=NR^8$;
R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-3}, hidroxi, alcoxi C_{1-3}, ciano, nitro o cicloalquilo C_{3-6}, o R^8 y R^9, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo de 3-6 miembros;
R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-6}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, NH-alquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, halo, ciano o alquilen C_{1-6}-amina; y
R^{13} es alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquilen C_{1-6}-amina o cicloalquilo C_{3-14}; o
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
con la condición de que

(1) cuando J es NR^{10}, M es N o CR^{13};
(2) cuando M es NR^{13}, J es N o CR^{10};
(3) cuando J es CR^{10}, M es N o NR^{13}; y
(4) cuando M es CR^{13}, J es N o NR^{10}

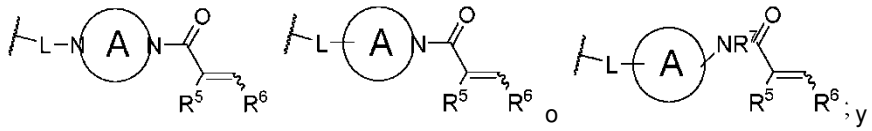
en donde un resto alquilo, alquileno, alquinilo, alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxi, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, -NC, amino, $-CO_2H$, $-CO_2$–alquilo C_1-C_8, -OCO-alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10};

un resto arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo C_1-C_8, -OCO-alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10};

un resto heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, $-OCF_3$, $-NO_2$, -CN, -NC, -OH, alcoxi, amino, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo C_1-C_8, -OCO-alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo C_5-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10}.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

R^1 es independientemente H, hidroxi, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, NH-alquilo C_{1-4}, N(alquilo C_{1-4})$_2$, ciano o halo;
R^3 es halo, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-2}, alcoxi C_{1-3}, cicloalquilo C_{3-4}, alquenilo C_{2-3}, alquinilo C_{2-3}, arilo o heteroarilo;
R^4 es



; y

L es un enlace, alquileno C_{1-6}, -O-alquileno C_{0-5}, -S-alquileno C_{0-5} o -NH-alquileno C_{0-5}, y para alquileno C_{2-6}, -O-alquileno C_{2-5}, -S-alquileno C_{2-5} y NH-alquileno C_{2-5}, un átomo de carbono del grupo alquileno se puede remplazar opcionalmente con O, S o NH.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde, cuando Q es C=O; y E^1 y E^2 son cada uno CR^1; entonces

(1) R^{10} es alquilen C1$_{-3}$-arilo C_{6-14}, alquilen C_{1-3}-heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilen C_{1-3}-heterocicloalquilo C_{2-7} o halo; o
(2) R^{13} es haloalquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5}.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde:

a) J es NR^{10} y M es CR^{13}; o
b) J es CR^{10} y M es NR^{13}; o
c) J es N y M es NR^{13}; o
d) J es NR^{10} y M es N.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

a) Q es C=O; o
b) Q es C=S; o
c) Q es $C=NR^8$; opcionalmente en donde R^8 es alquilo C_{1-2}.

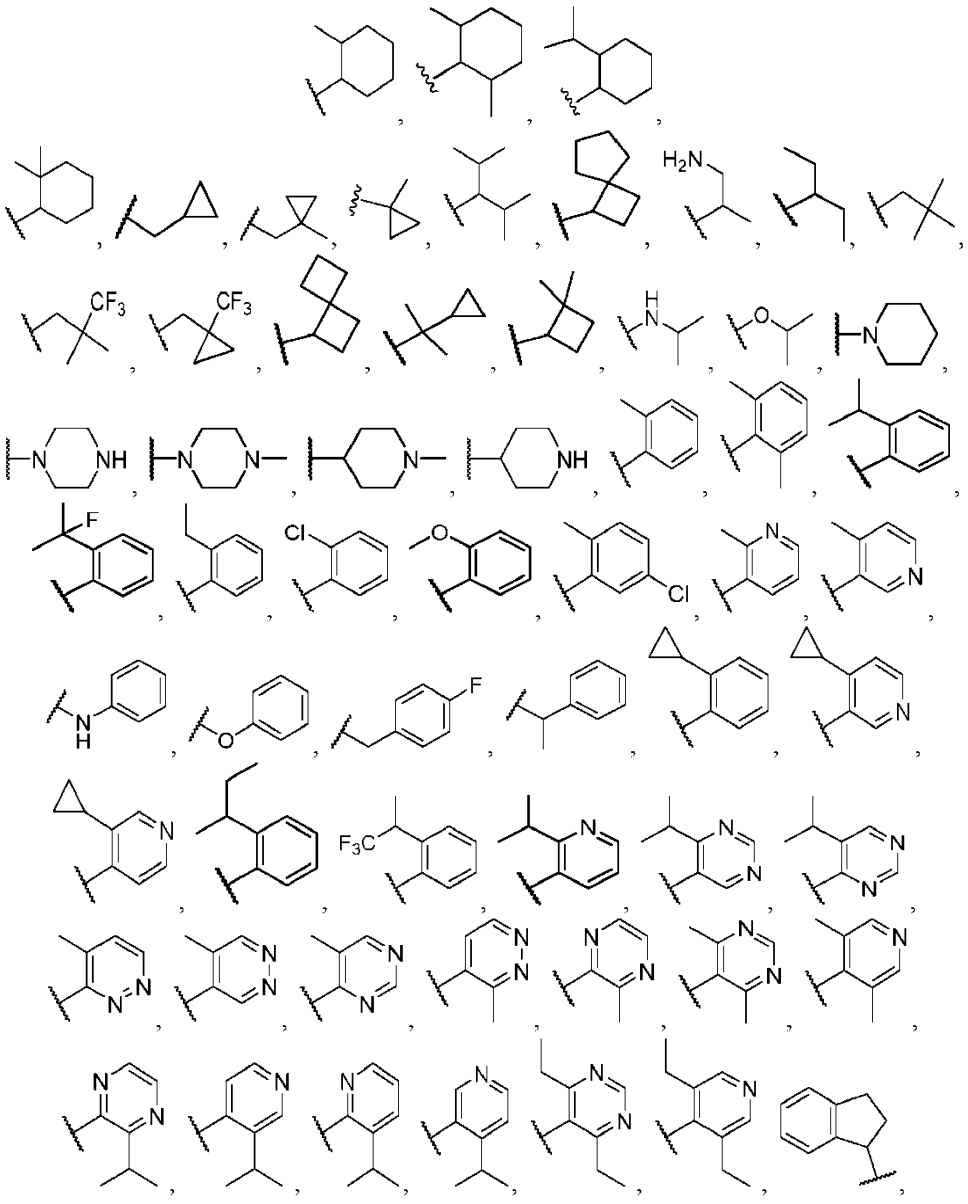
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Q es CR^8R^9 o $C=CR^8R^9$; opcionalmente en donde R^8 y R^9, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-4 miembros o en donde R^8 es alquilo C_{1-2} y R^9 es H.

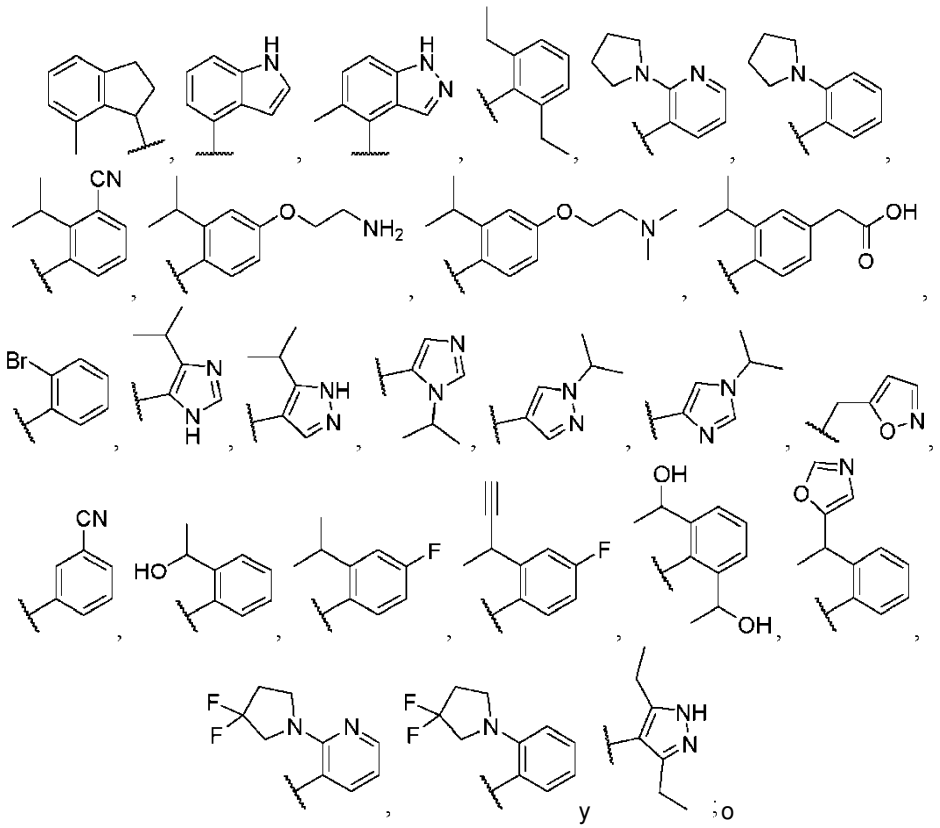
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada uno de E^1 y E^2 es CR^1 o cada uno de E^1 y E^2 es N.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5 y 6, en donde E^1 es CR^1 y E^2 es N o E^1 es N y E^2 es CR^1.

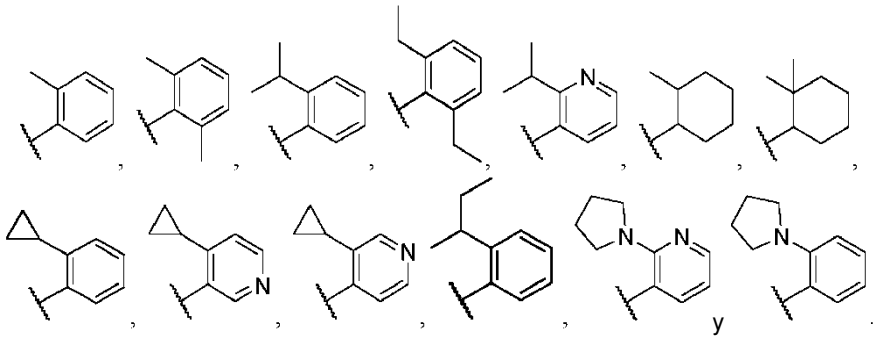
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde:

a) R^{10} es alquilo C_{1-6}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-14}, heterocicloalquilo C_{2-14}, alcoxi C_{1-4}, O-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, O-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, O-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, N-alquilo C_{1-8}, $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, NH-alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, NH-alquilen C_{0-3}-heteroarilo C_{2-14}, NH-alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14} o NH-alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}; o
b) R^{10} es alquilo C_{1-8}, alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14}, alquilen C_{0-3} -heteroarilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-cicloalquilo C_{3-14}, alquilen C_{0-3}-heterocicloalquilo C_{2-14}, alquilen C_{1-6}-amina; o
c) R^{10} se selecciona del grupo que consiste en *i*-Pr, *t*-Bu, fenilo, bencilo, OCH_3, Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,





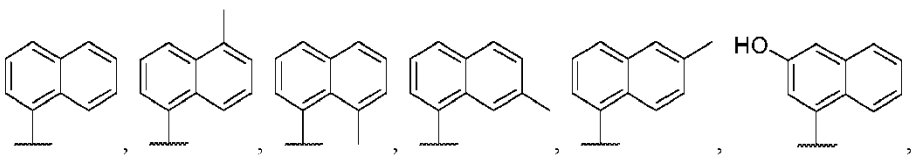
d) R^{10} comprende un arilo ortosustituido, heteroarilo ortosustituido o ciclohexilo 2-sustituido; opcionalmente en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste en:

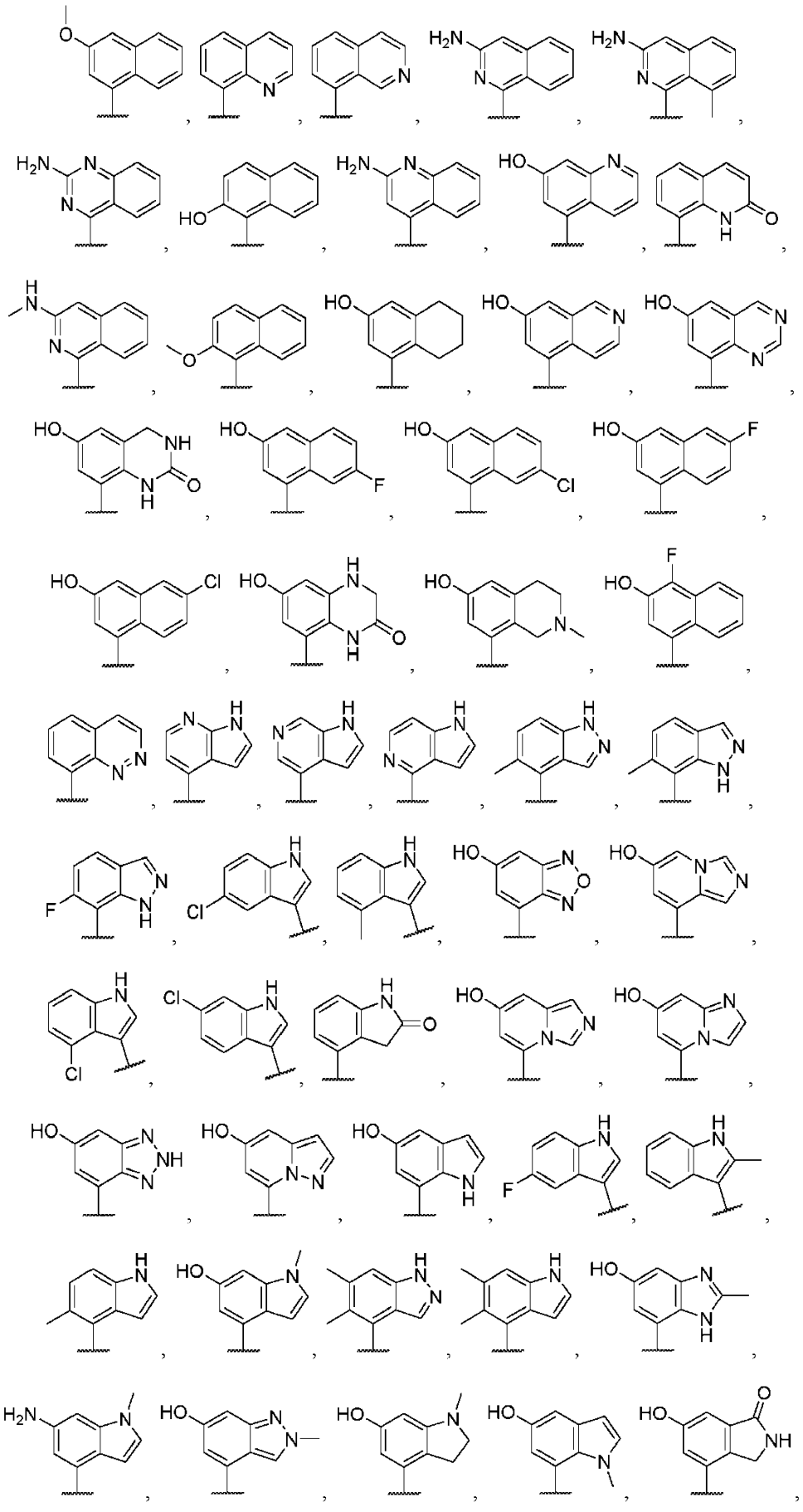


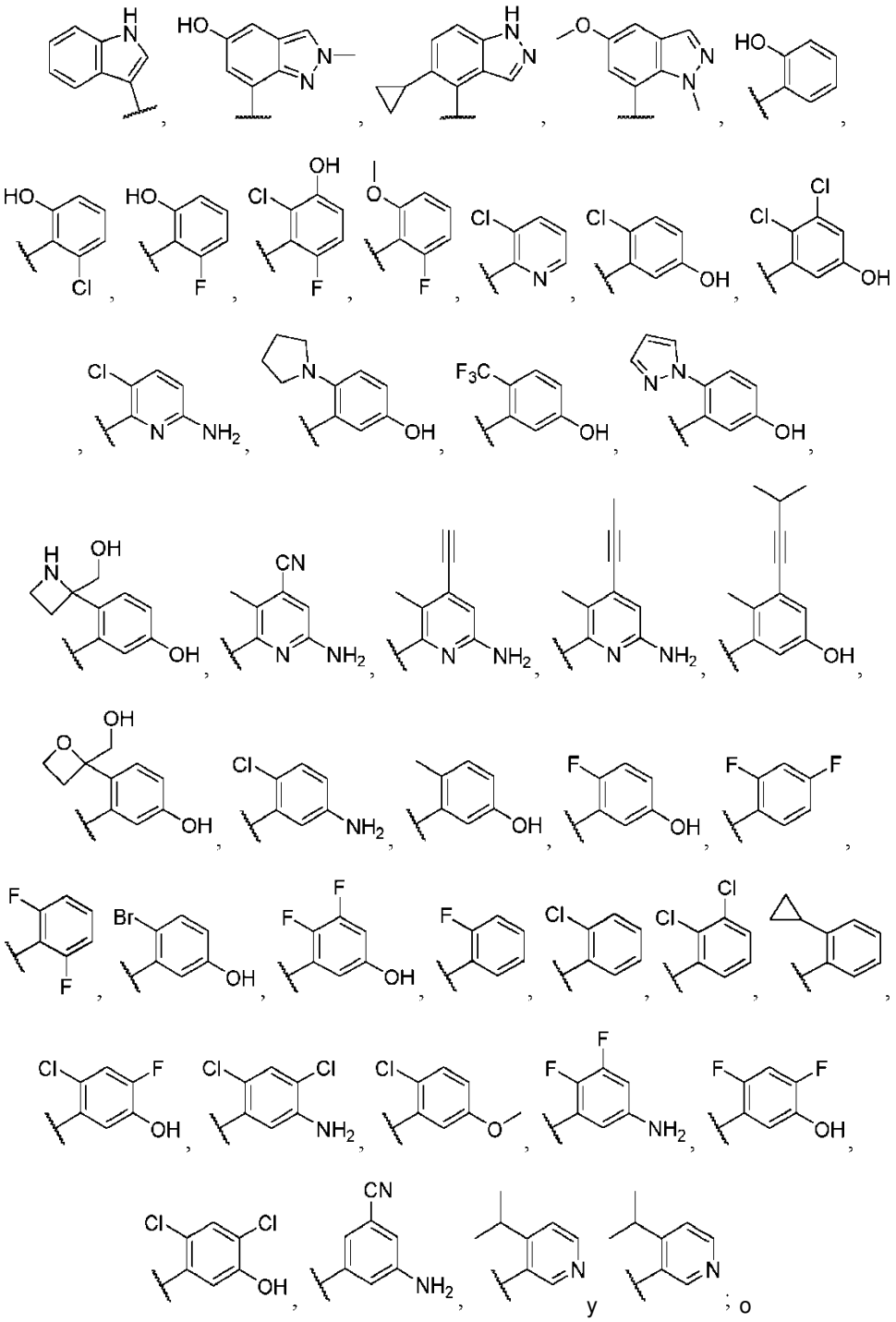
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es H, F o metilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde:

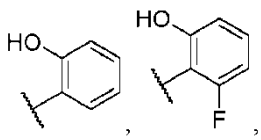
a) R^2 es arilo o heteroarilo; o
b) R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidina, pirrolidina, azetidina, fenilo, naftilo, piridilo, indazolilo, indolilo, azaindolilo, indolinilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, imidazolilo, cinolinilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, indolinonilo, isoindolinonilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroquinolinilo o tetrahidroisoquinolinilo; o
c) R^2 se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, CF_3, OCH_3, OCH_2CH_3, fenilo,

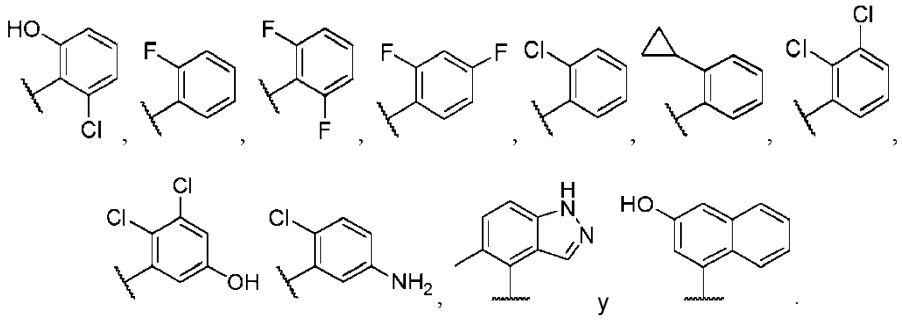






d) R^2 se selecciona del grupo que consiste en bromo,

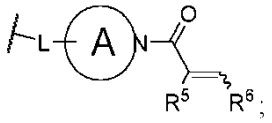




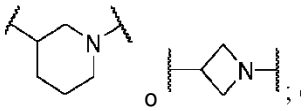
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^3 es halo, alquilo C_{1-2} o haloalquilo C_{1-2}; opcionalmente en donde R^3 es Cl, metilo o CF_3.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:

a) R^4 es

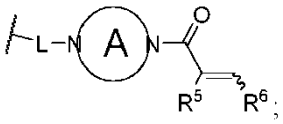


opcionalmente en donde el anillo A es

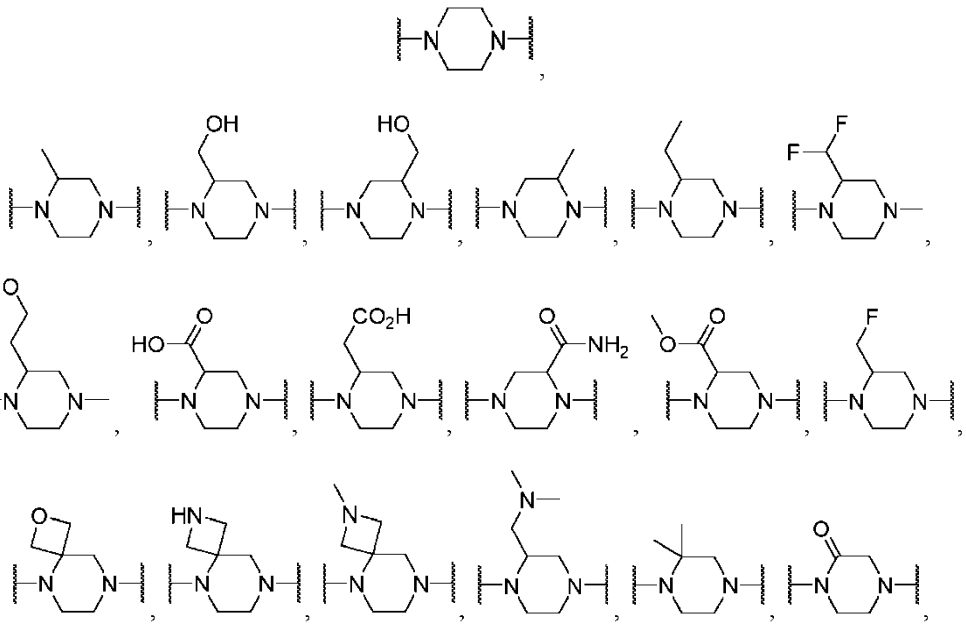


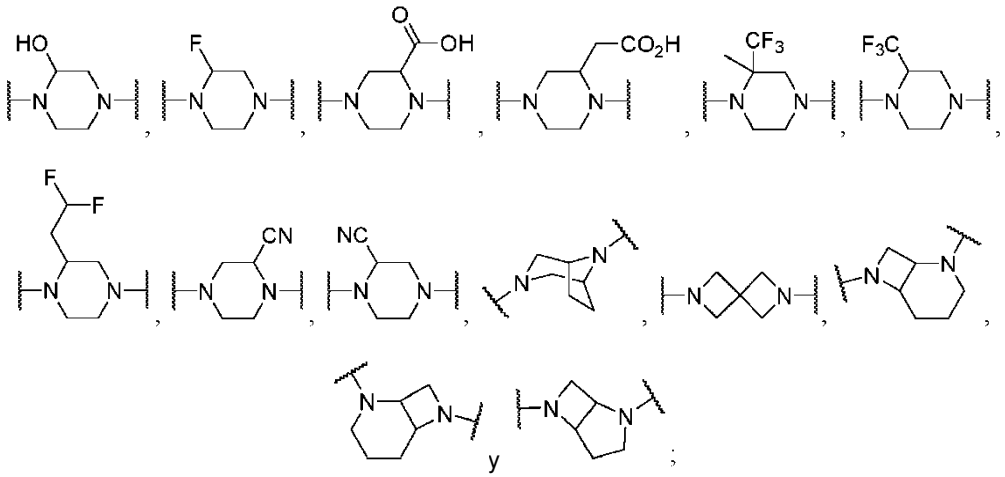
o

b) R^4 es



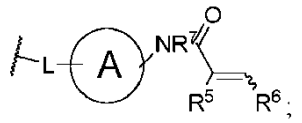
opcionalmente en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en





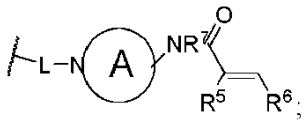
o

c) R^4 es

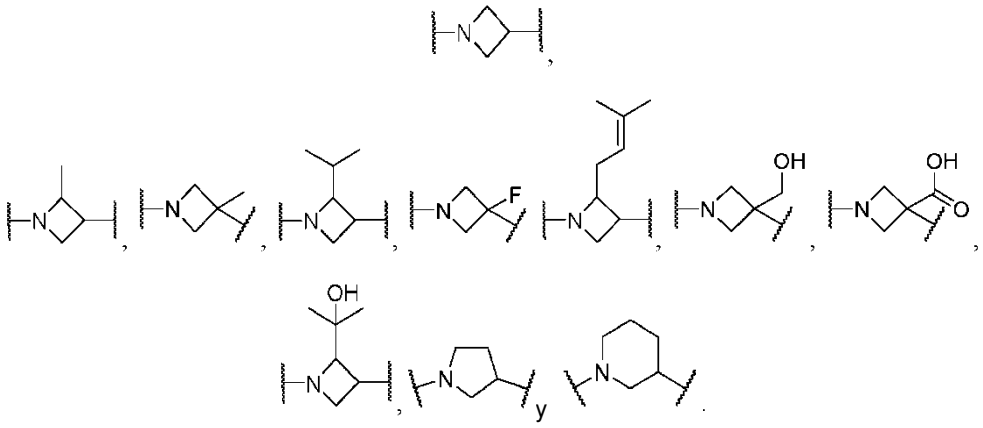


o

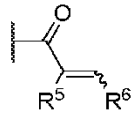
d) R^4 es



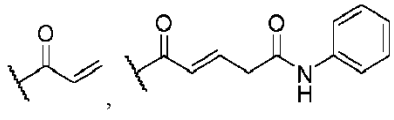
opcionalmente en donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en

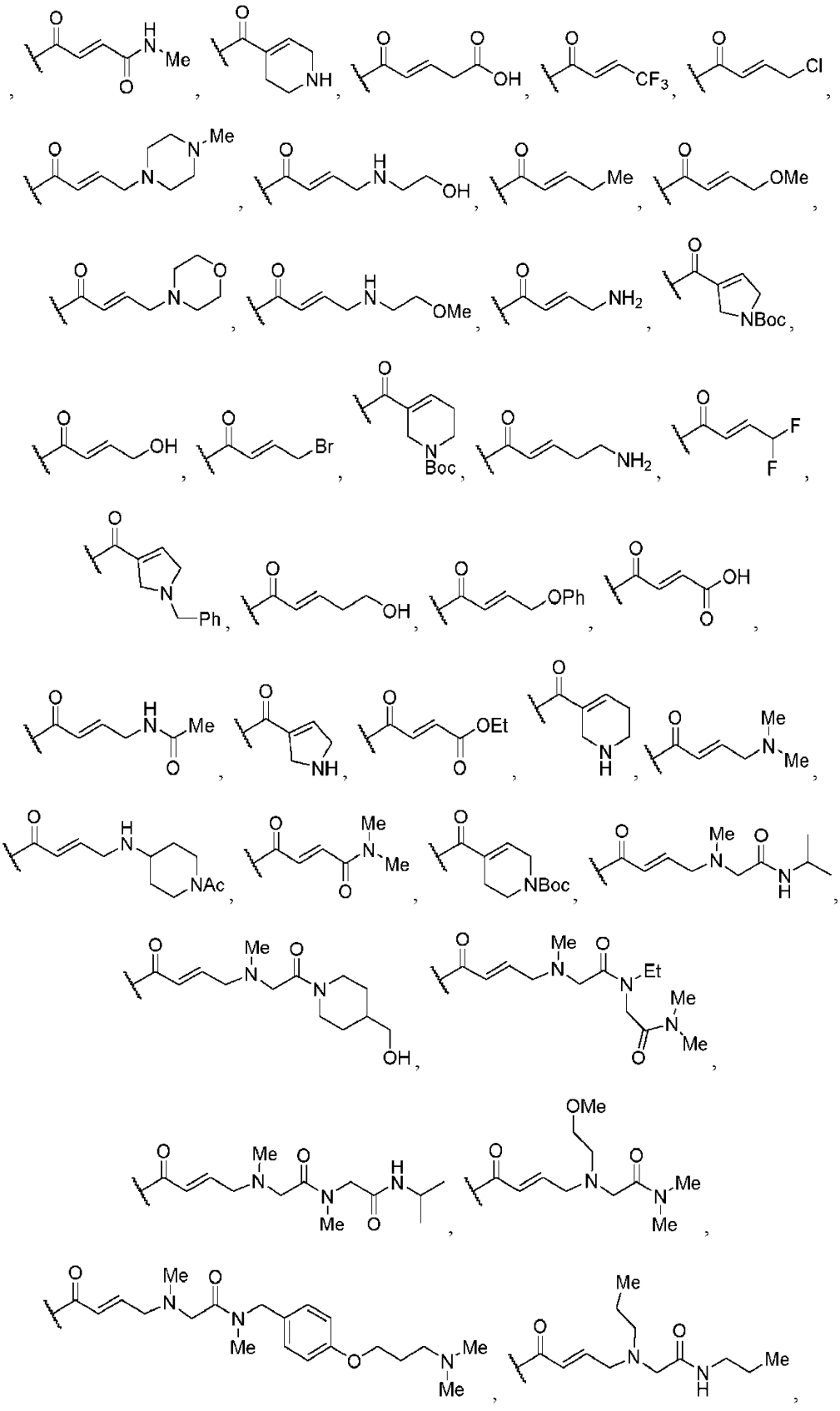


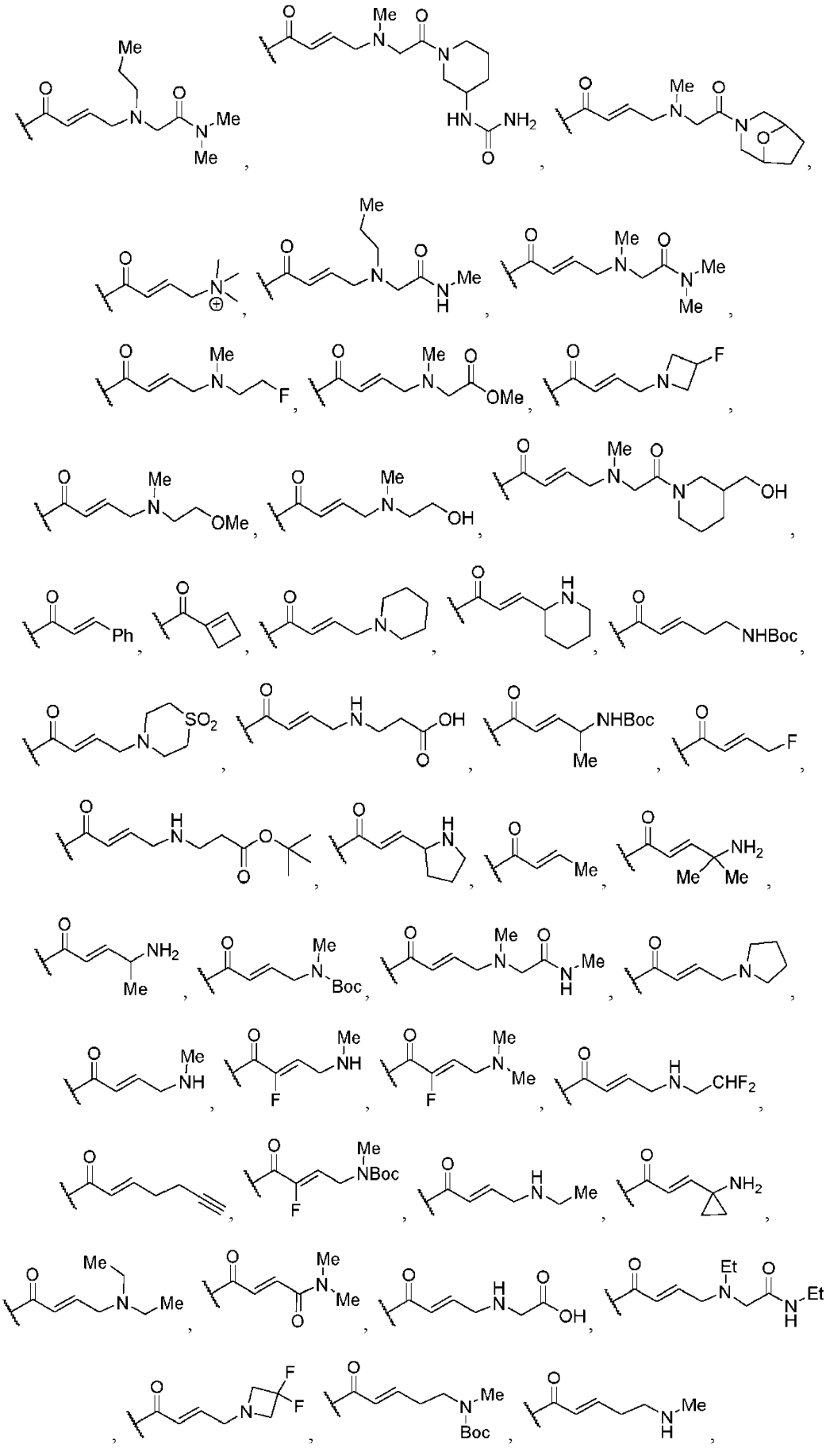
14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde

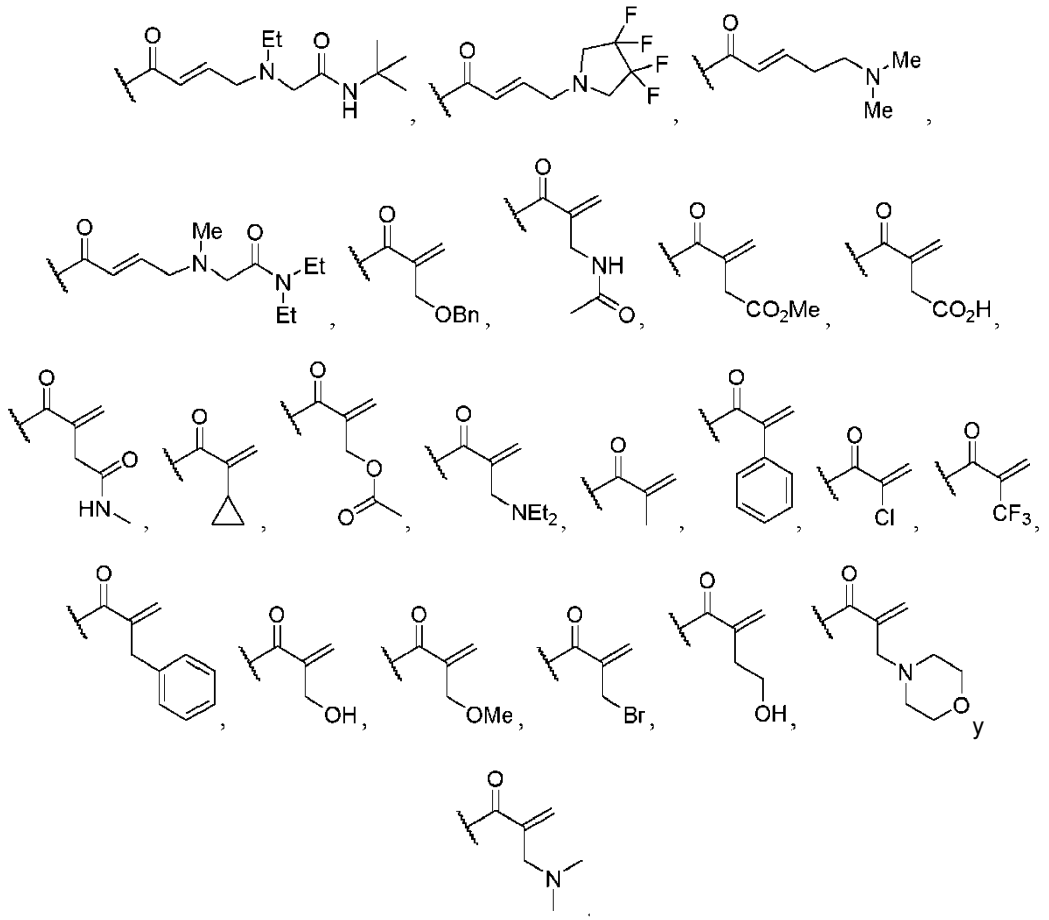


se selecciona del grupo que consiste en







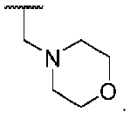


15. El compuesto de la reivindicación 13 o 14, en donde L es un enlace, alquileno C_{1-2}, O, S o NH.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el anillo A comprende piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o azetidinilo;
opcionalmente en donde el anillo A comprende piperidinilo.

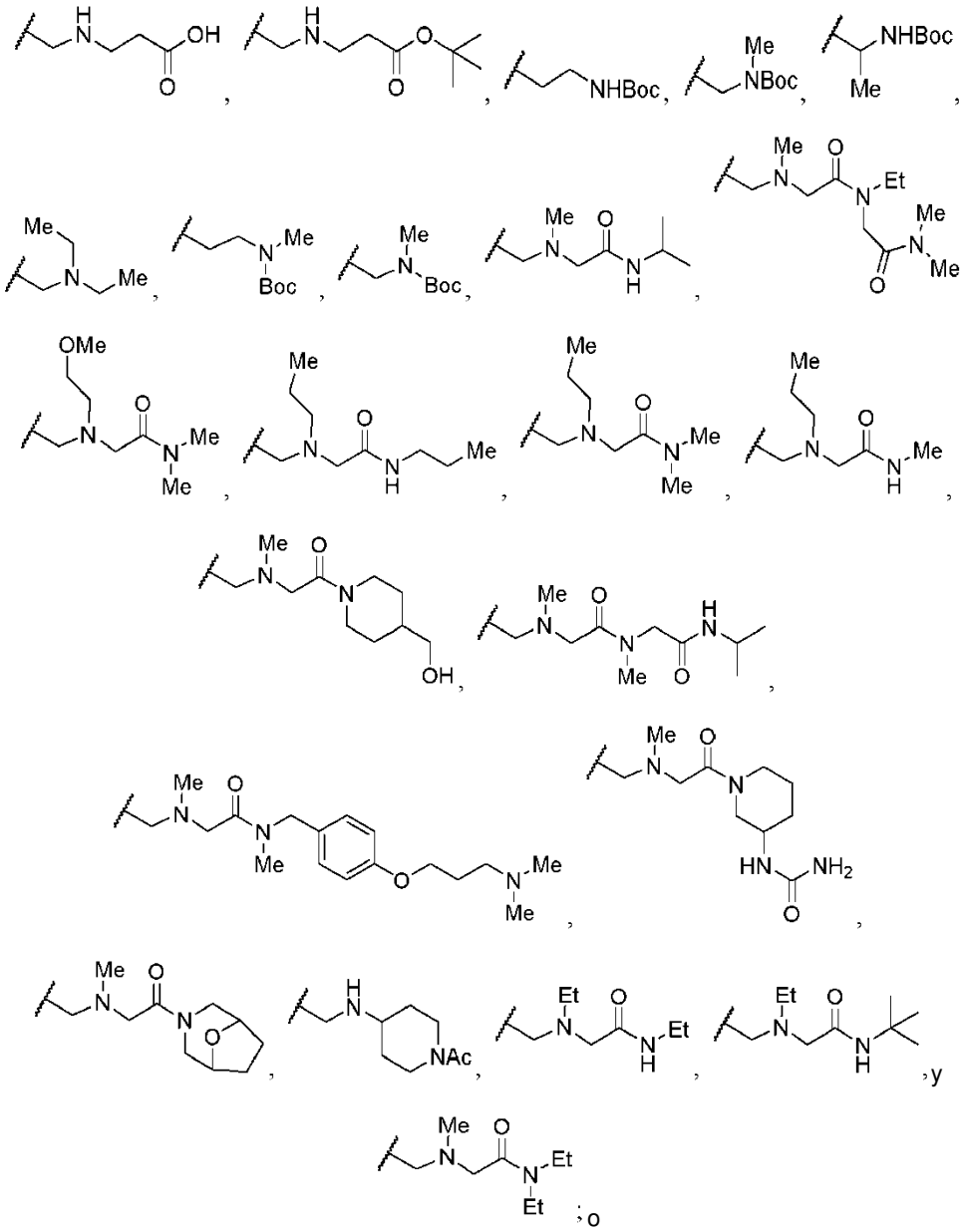
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde:

a) R^5 es H o halo; o
b) R^5 es H, Br, Cl, F, CN, CH_3, CF_3, CH_2Br, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2OCH_2fenilo, ciclopropilo, fenilo, CH_2fenilo, CH_2OCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2C(O)NHCH_3$, $CH_2OC(O)CH_3$, o

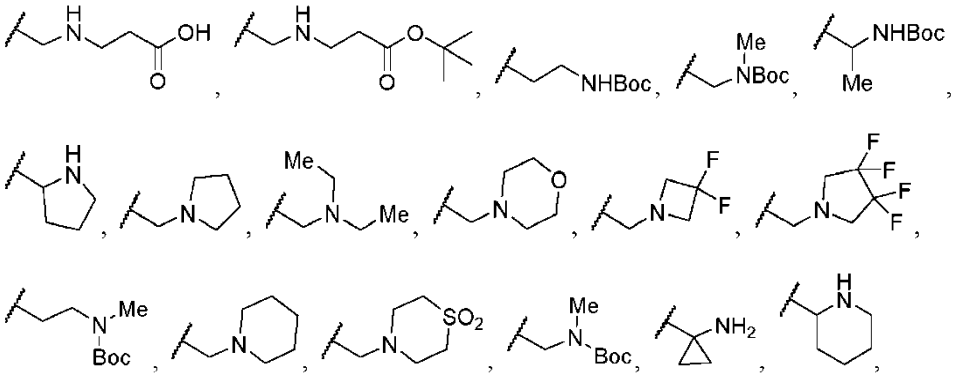


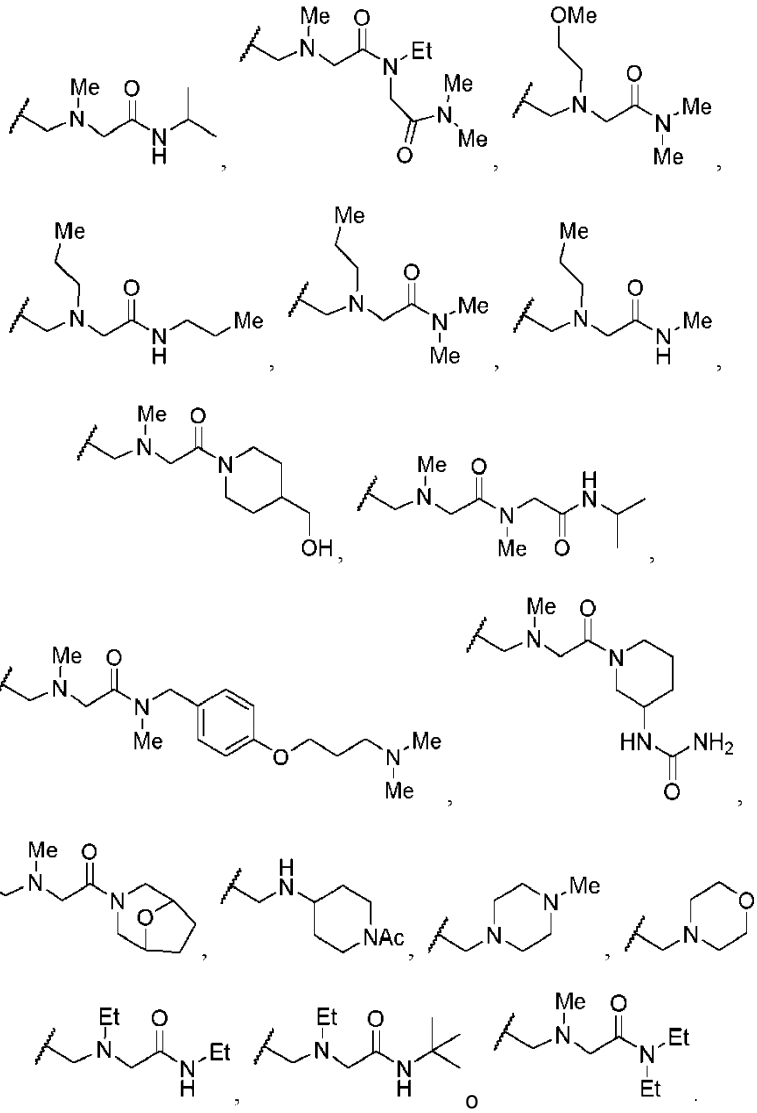
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 a 17, en donde:

a) R^6 es H, alquilo C_{1-3}, alquilen C_{1-3}-O-alquilo C_{1-2}, alquilen C_{1-3}-OH, haloalquilo C_{1-3}, alquilen C_{1-3}-amina, alquilen C_{0-3}-amida, alquilen C_{0-1} C(O)O-alquilo C_{1-3}, alquilen C_{0-1}-heterocicloalquilo C_{2-7}, alquilen C_{0-1}-cicloalquilo C_{3-8} o alquilen C_{0-3}-arilo C_{6-14};
opcionalmente en donde R^6 es alquilen C_{1-3}-amina o alquilen C_{1-3}-amida y se selecciona del grupo que consiste en CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$fenilo, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(ON(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(ONHCH_3$, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,

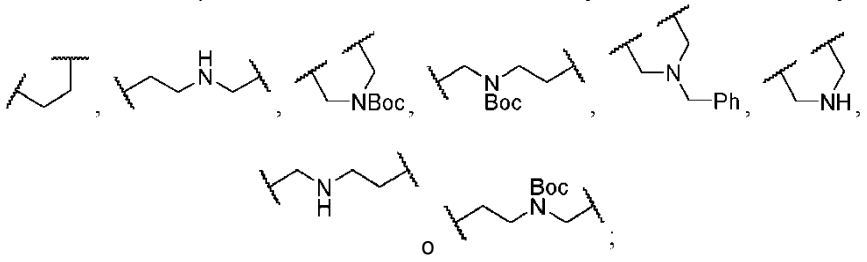


b) R^6 es fenilo, ciclopropilo, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2OCH_3, CH_2Ofenilo, CH_2OH, CO_2H, $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$phenyl, CH_2CHF_2, CH_2F, CHF_2, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,





19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15 a 16, en donde R^5 y R^6 juntos son

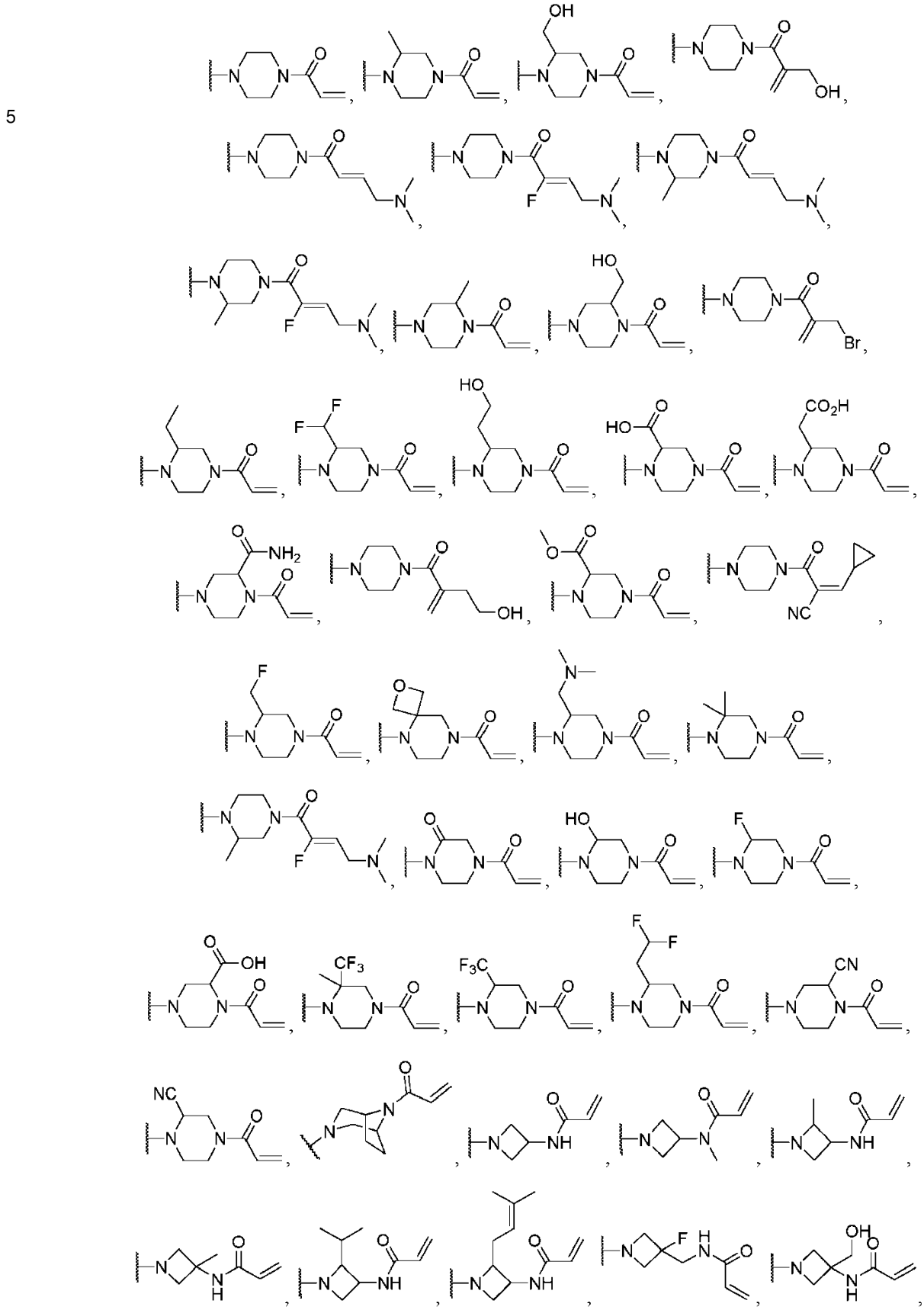


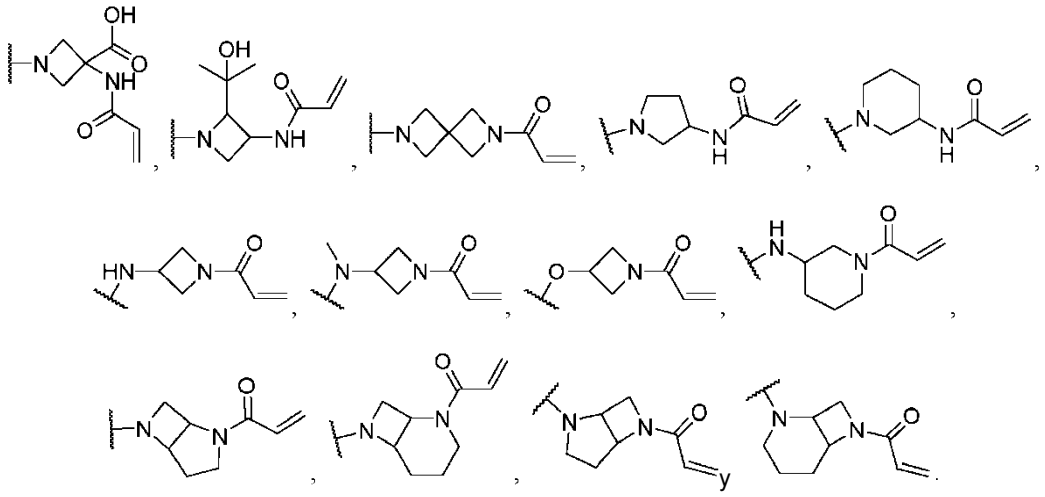
o cada uno de R^5 y R^6 es H.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^7 es H o metilo.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, 15, 16 y 18, en donde R^7 y R^5 juntos son $-CH_2-$ o $-C(O)CH_2-$.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en





23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 1.er isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 2.º isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-one;
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 1.er isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 2.º isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
6-cloro-1-(4-ciclopropil-3-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, correspondiente al 1.er isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, correspondiente al 2.º isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(2,3-dicloro-5-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona;
7-bromo-6-cloro-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona;
7-(5-amino-2-clorofenil)-6-cloro-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona;
1-(2-(2-butanil)fenil)-6-cloro-7-(3-hidroxi-1-naftalenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona;
3-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1(2H)-quinazolinil)benzonitrilo;
6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 1.er isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 2.º isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-1-(3-ciclopropil-4-piridinil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-7-(2,3-diclorofenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-7-(2-clorofenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona;
7-(1H-benzotriazol-1-il)-6-cloro-1-(2,6-dietilfenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
6-cloro-7-(3-hidroxi-1-naftalenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona;
6-cloro-1-((1*R*)-2,2-dimetilciclohexil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
6-cloro-1-((1*S*)-2,2-dimetilciclohexil)-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;

6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 1.er isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 2.º isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 1.er isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción); o
6-cloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-quinazolinona, correspondiente al 2.º isómero que eluye (determinado de acuerdo con la descripción);
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o la composición farmacéutica de la reivindicación 25 para su uso como medicamento.

27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o la composición farmacéutica de la reivindicación 25 para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

28. El compuesto para el uso de la reivindicación 27, en donde el cáncer es cáncer pulmonar, cáncer pancreático, cáncer colorrectal, cáncer del apéndice, cáncer endometrial, cáncer esofágico; cáncer gástrico, cáncer del intestino delgado, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, cáncer de las vías biliares, cáncer de piel o melanoma intraocular.

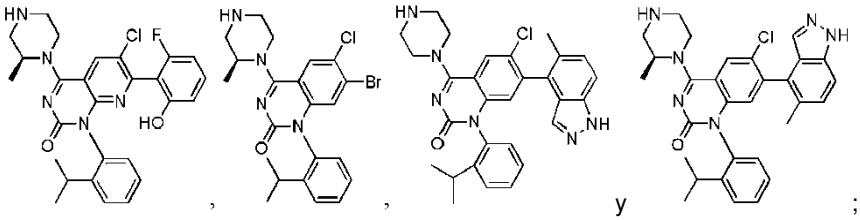
29. El compuesto para el uso de la reivindicación 28, en donde el cáncer es cáncer pulmonar no microcítico.

30. El compuesto para el uso de la reivindicación 28, en donde el cáncer es cáncer pancreático.

31. El compuesto para el uso de la reivindicación 28, en donde el cáncer es cáncer colorrectal.

32. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 27-31, en donde el cáncer está mediado por una mutación G12C de KRAS.

33. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada de:



y ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

34. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de los compuestos de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.