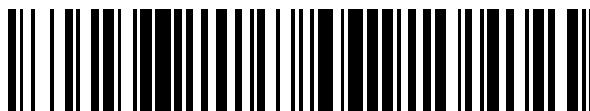


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 941 818**

51 Int. Cl.:

C07D 239/88 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2018** **PCT/US2018/066700**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19126443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2018** **E 18833588 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2023** **EP 3728207**

54 Título: **Quinazolinonas como inhibidores de PARP14**

30 Prioridad:

21.12.2017 US 201762608747 P

28.06.2018 US 201862691025 P

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

25.05.2023

73 Titular/es:

RIBON THERAPEUTICS INC. (100.0%)

35 Cambridgepark Drive Suite 300

Cambridge MA 02140, US

72 Inventor/es:

SCHENKEL, LAURIE B.;

VASBINDER, MELISSA MARIE;

KUNTZ, KEVIN WAYNE y

SWINGER, KERREN KALAI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 941 818 T3

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

DESCRIPCIÓN

Quinazolinonas como inhibidores de PARP14

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a quinazolinonas y compuestos relacionados que son inhibidores de PARP14 y son útiles en el tratamiento del cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las poli(ADP-ribosa) polimerasas (PARP) son miembros de una familia de diecisiete enzimas que regulan procesos celulares fundamentales que incluyen la expresión génica, la degradación de proteínas y múltiples respuestas celulares al estrés (Vyas S, et al. Nat Rev Cancer. 5 de junio de 2014;14(7):502-509). La capacidad de las células cancerosas para sobrevivir bajo estrés es un mecanismo fundamental del cáncer y un enfoque emergente para nuevas terapias. Ya se ha demostrado que un miembro de la familia PARP, PARP1, es un objetivo eficaz contra el cáncer en relación con el estrés celular inducido por el daño al ADN, ya sea inducido por mutación genética o con quimioterapia citotóxica, con tres fármacos aprobados en la clínica y varios otros en desarrollo en etapa tardía (Ohmoto A, et al. OncoTargets and Therapy. 2017; Volumen 10:5195).

Los diecisiete miembros de la familia PARP se identificaron en el genoma humano en función de la homología dentro de sus dominios catalíticos (Vyas S, et al. Nat Commun. 7 de agosto de 2013; 4:2240). Sin embargo, sus actividades catalíticas se dividen en 3 categorías diferentes. La mayoría de los miembros de la familia PARP catalizan la transferencia de unidades de mono-ADP-ribosa a sus sustratos (monoPARP), mientras que otros (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2) catalizan la transferencia de unidades de poli-ADP-ribosa a sustratos (poliPARP). Finalmente, PARP13 es hasta ahora la única PARP para la que no se pudo demostrar actividad catalítica ni in vitro ni in vivo. PARP14 es una monoPARP tanto citosólica como nuclear. Originalmente se identificó como BAL2 (B Linfoma agresivo 2), un gen asociado con un resultado inferior del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), junto con otras dos monoPARP (PARP9 o BAL1 y PARP15 o BAL3) (Aguiar RC, et al. Blood. 9 de diciembre de 2000; 96(13):4328-4334 y Juszczynski P, et al. Mol Cell Biol. 1 de julio de 2006; 26(14):5348-5359). PARP14, PARP9 y PARP15 también se denominan macro-PARP debido a la presencia de macrodominios en su extremo N-terminal. Los genes de las tres macroPARP están localizados en el mismo locus genómico, lo que sugiere una coregulación. De hecho, la expresión génica de PARP14 y PARP9 está altamente correlacionada entre tejidos normales y tipos de cáncer. PARP14 se sobreexpresa en tumores en comparación con los tejidos normales, incluyendo las líneas celulares de cáncer establecidas en comparación con sus contrapartidas normales. Ejemplos en la bibliografía de cánceres con alta expresión de PARP14 son DLBCL (Aguiar RCT, et al. J Biol Chem. agosto 2005 1;280(40):33756-33765), mieloma múltiple (MM) (Barbarulo A, et al. Oncogén. octubre de 2012 8;32(36):4231-4242) y carcinoma hepatocelular (HCC) (Iansante V, et al. Nat Commun. 10 de agosto de 2015; 6:7882). En líneas celulares de MM y HCC, la eliminación de PARP14 mediada por ARN de interferencia (ARNi) inhibe la proliferación y supervivencia celular. Otros estudios muestran que la actividad enzimática de PARP14 es necesaria para la supervivencia de líneas celulares de cáncer de próstata in vitro (Bachmann SB, et al. Mol Cancer. 27 de mayo de 2014; 13:125).

PARP14 se ha identificado como un regulador en sentido descendente de la señalización de IFN-γ e IL-4, lo que influye en la transcripción en sentido descendente de STAT1 (en el caso de IFN-γ) (Iwata H, et al. Nat Commun. 31 de octubre de 2016; 7:12849) o STAT6 (en el caso de IL-4) (Goenka S, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 6 de marzo de 2006; 103(11):4210-4215; Goenka S, et al. J Biol Chem. 3 de mayo de 2007, 282(26):18732-18739 y Mehrotra P, et al., J Biol Chem. 16 de noviembre de 2010, 286(3):1767-1776). Los ratones knockout (KO) para Parp14^{-/-} tienen células B de la zona marginal reducidas, y la capacidad de IL-4 para conferir supervivencia de células B in vitro también se redujo en el entorno KO de Parp14 (Cho SH, et al. Blood. 15 de enero de 2009; 113(11):2416-2425). Esta señalización de supervivencia disminuida se vinculó mecánicamente a la disminución de la capacidad de las células B Parp14 KO para mantener la aptitud metabólica y al aumento de la expresión de Mcl-1. Parp14 KO puede extender la supervivencia en el modelo de linfoma Eμ-Myc, lo que sugiere un papel de PARP14 en la linfomagénesis impulsada por Myc (Cho SH, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 12 de septiembre de 2011; 108(38):15972-15977). Los datos de expresión génica también apuntan hacia funciones de PARP14 en el linfoma de células B humanas. Las proteínas BAL, incluyendo PARP14, se expresan altamente en los DLBCL de respuesta del huésped (HR), un subtipo de linfoma de células B definido genómicamente que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio enérgico de células T y dendríticas y la presencia de una firma del gen IFN-γ (el perfil molecular de linfoma de células B grandes difuso identifica subtipos robustos incluyendo uno caracterizado por la respuesta inflamatoria del huésped. Monti S, et al. Blood. 2005; 105(5):1851). De hecho, se cree que PARP14 es un gen estimulado por interferón con su ARNm aumentado por la estimulación de varios sistemas celulares con todos los tipos de interferón (I, II y III: www.interfome.org).

Debido a su papel en el sentido descendente de las vías de señalización de IL-4 e IFN-γ, PARP14 se ha implicado en la diferenciación de células T auxiliares y macrófagos. La inactivación genética de PARP14 en macrófagos desvía hacia un fenotipo M1 proinflamatorio asociado con inmunidad antitumoral a la vez que reduce un

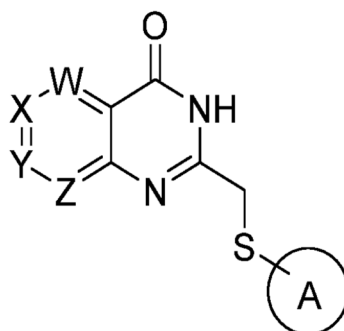
fenotipo M2 protumoral. Se descubrió que la expresión del gen M1, en sentido descendente de IFN- γ , aumentó mientras que la expresión del gen M2, en sentido descendente de IL-4, disminuyó con la desactivación o silenciamiento de PARP14 en modelos de macrófagos humanos y de ratón. De manera similar, se ha demostrado que la desactivación genética de PARP14 reduce un fenotipo de células auxiliares T Th2 en el contexto de inflamación de la piel y las vías respiratorias lo que, de nuevo, se relaciona con el papel regulador de PARP14 en la transducción de señales de IL-4 (Mehrotra P, et al. J Allergy Clin Immunol 25 de julio de 2012, 131(2):521 y Krishnamurthy P, et al., Immunology, 27 de julio de 2017, 152(3):451-461).

Se demostró que PARP14 regula la transcripción de STAT6 (activador de la transcripción 6) y promueve las respuestas de Th2 en las células T y las células B, que se sabe que promueven la enfermedad alérgica de las vías respiratorias (condición asmática). El agotamiento genético de PARP14 y su actividad enzimática en un modelo de enfermedad alérgica de las vías respiratorias llevó a una reducción de la inflamación pulmonar y los niveles de IgE, que son lecturas clave del proceso asmático en este modelo. Además, la actividad enzimática de PARP14 promovió la diferenciación del fenotipo Th2 de manera dependiente de STAT6. (Mehrotra P, et al. J Allergy Clin Immunol. 25 de julio de 2012; 131(2):521) Por lo tanto, la inhibición de la actividad catalítica de PARP14 puede ser una nueva terapia potencial para la enfermedad alérgica de las vías respiratorias.

Hay una necesidad continua de nuevos medicamentos que puedan tratar enfermedades como ciertos cánceres y afecciones inflamatorias caracterizadas por la expresión o actividad anormal de PARP14. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los miembros constituyentes se definen a continuación.

La presente invención está dirigida además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención está dirigida además a compuestos de Fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente con necesidad de tratamiento, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se dirige además a compuestos de Fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente con necesidad de tratamiento, el método comprendiendo administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención está dirigida además a compuestos para su uso como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para terapia como el tratamiento del cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra los niveles de expresión de ARNm de PARP14 en varios tipos de cáncer, en comparación con su tejido normal emparejado.

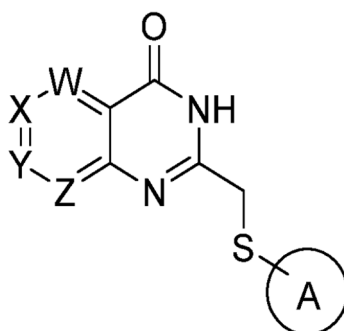
Las Figuras 2A y 2B ilustran que el tratamiento in vitro con varios inhibidores de PARP14 disminuye la producción de IL-10 en macrófagos de tipo M2 estimulados con IL-4.

La Figura 3A ilustra que un inhibidor de PARP14 reduce el crecimiento tumoral en un modelo singénico murino 4T1. La Figura 3B muestra la concentración en plasma del inhibidor de PARP14 después de la última dosis al final del estudio.

La Figura 4A ilustra que un inhibidor de PARP14 reduce el crecimiento tumoral en un modelo singénico murino LL/2. La Figura 4B muestra el beneficio de supervivencia de la administración del inhibidor de PARP14 en el modelo singénico LL/2. La Figura 4C muestra la concentración en plasma del inhibidor de PARP14 después de la última dosis al final del estudio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$W \text{ es } CR^W \text{ o } N;$
 $X \text{ es } CR^X \text{ o } N;$
 $Y \text{ es } CR^Y \text{ o } N;$
 $Z \text{ es } CR^Z \text{ o } N;$

en donde no más de dos de W, X, Y y Z son simultáneamente N;

el Anillo A es un cicloalquilo C₃₋₁₄ monocíclico o policíclico o el Anillo A es un heterocicloalquilo monocíclico o policíclico de 4-18 miembros, en donde el Anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A y el Anillo A está unido a la fracción -S- de la Fórmula II a través de un anillo no aromático cuando el Anillo A es policíclico;

cada R^A se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R^A están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, Cy¹-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

R^W, R^X, R^Y y R^Z se seleccionan cada uno, independientemente, de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ de R^W, R^X, R^Y, o R^Z están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², Cy²-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}.

$S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

en donde cuando W es CR^W , X es CR^X , Y es CR^Y y Z es CR^Z , entonces por lo menos uno de R^W , R^X , R^Y y R^Z es distinto de H;

cada Cy^1 se selecciona independientemente de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

cada Cy^2 se selecciona independientemente de arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} , N, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

cada R^{a1} , R^{b1} , R^{e1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} de R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} o R^{d2} está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , Cy^3 -alquilo C_{1-4} , halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada Cy^3 es arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} y R^{d3} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C_{1-4} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxi C_{1-6} ;

o R^{c1} y R^{d1} , junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

o R^{c2} y R^{d2} , junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, and $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

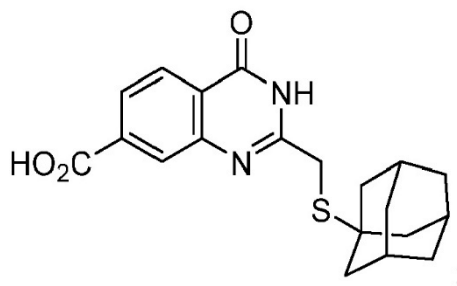
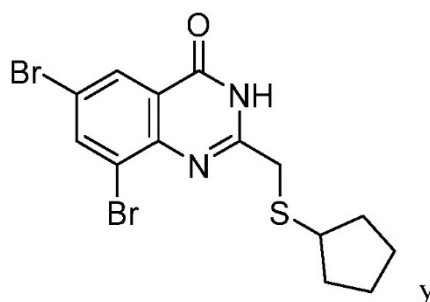
cada R^{e1} , R^{e2} y R^{e3} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN;

en donde cualquier grupo heteroarilo o heterocicloalquilo mencionado anteriormente comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados independientemente de O, N y S;

en donde uno o más átomos de C o N que forman el anillo de cualquier grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente están opcionalmente sustituidos con un grupo oxo (=O);

en donde uno o más átomos de S que forman el anillo de cualquier grupo heterocicloalquilo mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo (=O);

en donde el compuesto es distinto de:



en donde heteroarilo se refiere a una fracción de hidrocarburos monocíclica o policíclica, que tiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno; en donde heterocicloalquilo se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueniлено o alquinileno como parte de la estructura del anillo, que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo.

En algunas realizaciones, W es CR^W; X es CR^X; Y es CR^Y; y Z es CR^Z.

En algunas realizaciones, W es N; X es CR^X; Y es CR^Y; y Z es CR^Z.

En algunas realizaciones, W es CR^W; X es N; Y es CR^Y; y Z es CR^Z.

En algunas realizaciones, W es CR^W; X es CR^X; Y es N; y Z es CR^Z.

En algunas realizaciones, W es CR^W; X es CR^X; Y es CR^Y; y Z es N.

En algunas realizaciones, el anillo A es un cicloalquilo C₃₋₁₄ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A, en donde el anillo A está unido a la fracción -S- de la Fórmula II a través de un anillo no aromático cuando el anillo A es policíclico.

En algunas realizaciones, el anillo A es cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclohexilo o cicloheptilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es un heterocicloalquilo de 4-18 miembros monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A, y en donde el Anillo A está unido a la fracción -S- de la Fórmula II a través de un anillo no aromático cuando el anillo A es policíclico.

En algunas realizaciones, el anillo A es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros.

5 En algunas realizaciones, el anillo A es oxetanilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es oxetanilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo.

10 En algunas realizaciones, el anillo A es oxetanilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo o tetrahidrotiopiranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

15 En algunas realizaciones, el anillo A es oxetanilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo o tetrahidrotiopiranilo.

En algunas realizaciones, el anillo A es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es piperidinilo.

20 En algunas realizaciones, el anillo A es piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es piperidin-4-ilo.

25 En algunas realizaciones, el anillo A es tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es tetrahidropiranilo.

30 En algunas realizaciones, el anillo A es tetrahidropiran-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

En algunas realizaciones, el anillo A es tetrahidropiran-4-ilo.

35 En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, NR^{c1}R^{d1} y S(O)₂R^{b1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, Cy¹-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

40 En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, Cy¹-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}.

50 En algunas realizaciones, cada R^A se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} y C(O)OR^{a1}.

En algunas realizaciones, R^A es OR^{a1}.

55 En algunas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a2}, NR^{c1}R^{d1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, C(O)R^{b1}, C(O)OR^{a1}, y S(O)₂R^{b1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, C(O)R^{b1} y NR^{c1}C(O)R^{b1}.

60 En algunas realizaciones, cada R^W, R^X, R^Y y R^Z se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋

6, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ de R^W, R^X, R^Y y R^Z está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², Cy²-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, and S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, cada R^W, R^X, R^Y y R^Z se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2} y NR^{c2}C(O)R^{b2}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ de R^W, R^X, R^Y y R^Z están cada uno opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², Cy²-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, W es CR^W y R^W es distinto de H.

En algunas realizaciones, W es CR^W y R^W es H.

En algunas realizaciones, R^W es halo.

En algunas realizaciones, R^W es F.

En algunas realizaciones, R^W se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo y OR^{a2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con OR^{a2}.

En algunas realizaciones, R^W se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, halo y OR^{a2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con OR^{a2}.

En algunas realizaciones, R^X y R^Z ambos no son halógeno.

En algunas realizaciones, R^Z es H.

En algunas realizaciones, cuando W es CR^W, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z y cuando m es 1 o 2, entonces R^X y R^Y ambos no son alcoxi C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cuando W es CR^W, X es CR^X, Y es CR^Y y Z es CR^Z y cuando m es 1 o 2, entonces R^X y R^Y no son iguales.

En algunas realizaciones, X es CR^X y R^X es distinto de H.

En algunas realizaciones, X es CR^X y R^X es H.

En algunas realizaciones, R^X se selecciona de alquilo C₁₋₆, halo y OR^{a2}.

En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y es distinto de H.

En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y es H.

En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de NR^{c2}R^{d2} y NR^{c2}C(O)R^{b2}.

En algunas realizaciones, R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo

de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^Y están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, y S(O)₂R^{b2}.

5 En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y OR^{a2}.

En algunas realizaciones, Y es CR^Y y R^Y es OR^{a2}.

10 En algunas realizaciones, Z es CR^Z y R^Z es distinto de H.

En algunas realizaciones, Z es CR^Z y R^Z es H.

En algunas realizaciones, Z es CR^Z y R^Z es alquilo C₁₋₆.

15 En algunas realizaciones, Z es CR^Z y R^Z es alquilo C₁₋₆, halo o CN.

En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, Cy³-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

20 En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} y S(O)₂R^{b3}.

30 En algunas realizaciones, R^{a2} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} y S(O)₂R^{b3}.

35 En algunas realizaciones, R^{c2} y R^{d2} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} y S(O)₂R^{b3}.

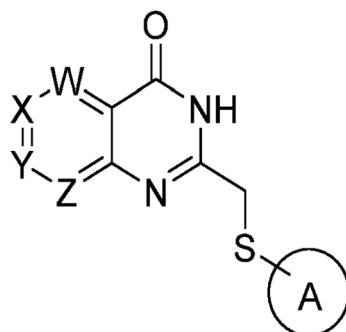
40 En algunas realizaciones, Cy³ es heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} y S(O)₂R^{b3}.

45 En algunas realizaciones, Cy³ es heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C(O)R^{b3}.

En algunas realizaciones, Cy³ es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y C(O)CH₃.

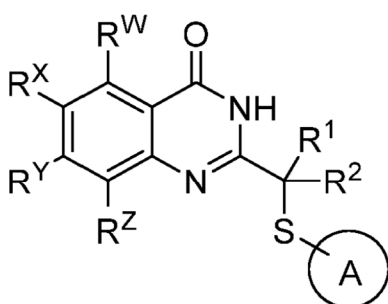
60 Los compuestos de la invención tienen la Fórmula II:

65

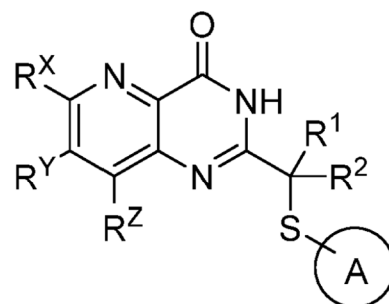


II.

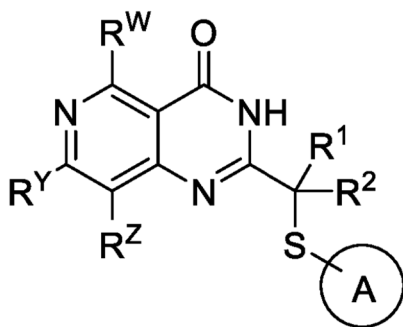
En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID o IIIE, en donde R^1 y R^2 son H:



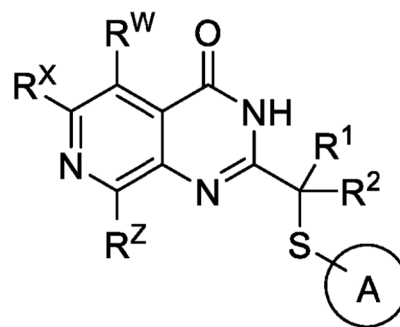
IIIA



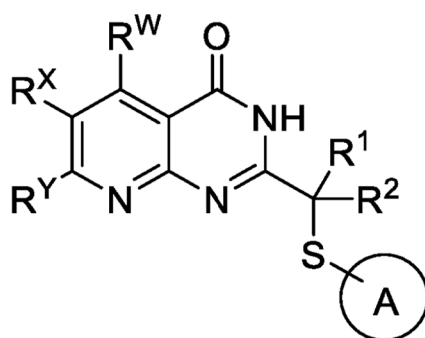
IIIB



IIIC

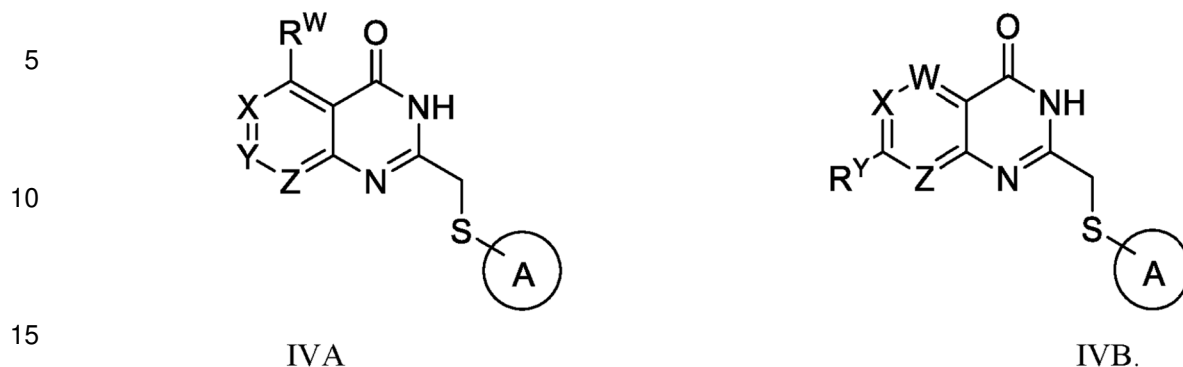


IIID



IIIE.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVA o IVB:



Se aprecia además que ciertas características de la invención que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende que el término "alquilo C₁₋₆" específicamente divulgue individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva se describen varios anillos de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. A menos que se especifique lo contrario, estos anillos pueden unirse al resto de la molécula en cualquier miembro del anillo según lo permita la valencia. Por ejemplo, el término "piridinilo", "piridilo" o "un anillo de piridina" puede referirse a un anillo de piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

El término "n miembros", donde "n" es un número entero, describe típicamente el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es "n". Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Para los compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una fracción diferente seleccionada independientemente del grupo que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes fracciones seleccionadas independientemente del grupo definido para R.

Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es hidrógeno. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

Como se usa en la presente, el término "C_{i-j}", donde i y j son números enteros, empleados en combinación con un grupo químico, designa un intervalo del número de átomos de carbono en el grupo químico con i-j definiendo el intervalo. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 7, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de fracciones alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, n-heptilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es metilo, etilo o propilo.

Como se usa en la presente, "alquenilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas realizaciones, la fracción alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo y similares.

Como se usa en la presente, "alquinilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un

grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, la fracción alquilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

5 Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno", empleado solo o en combinación con otros términos, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, halo es F o Cl.

10 Como se usa en la presente, el término "haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene hasta la valencia completa de sustituyentes de átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares.

15 Como se usa en la presente, el término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-(alquilo). Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Como se usa en la presente, "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-(haloalquilo). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es -OCF₃.

Como se usa en la presente, "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a NH₂.

25 Como se usa en la presente, el término "alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo). En algunas realizaciones, el grupo alquilamino tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino (por ejemplo, n-propilamino e isopropilamino) y similares.

30 Como se usa en la presente, el término "dialquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (por ejemplo, di(n-propil)amino y di(isopropil)amino), y similares. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye grupos alquilo y alqueno ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados, con puente o espiro). También se incluyen en la definición de cicloalquilo las fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos de arilo o heteroarilo) fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclohexeno, ciclohexano y similares, o derivados pirido de ciclopentano o ciclohexano. Los átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo de cabeza de puente (por ejemplo, fracciones hidrocarbonadas cíclicas no aromáticas que contienen por lo menos un carbono de cabeza de puente, como adamantan-1-ilo) y grupos espirocicloalquilo (por ejemplo, fracciones hidrocarbonadas no aromáticas que contienen por lo menos dos anillos fusionados en un solo átomo de carbono, como espiro[2.5]octano y similares). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 miembros en el anillo, o de 3 a 7 miembros en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₇. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, indanilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

55 Como se usa en la presente, el término "cicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula cicloalquil-alquil-. En algunas realizaciones, la porción de alquilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de cicloalquilo tiene de 3 a 10 miembros en el anillo o de 3 a 7 miembros en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción de cicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₇.

60 Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueno o alquino como parte de la estructura del anillo, que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados, con puente

o espiro). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo las fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos de arilo o heteroarilo) fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo de cabeza de puente (por ejemplo, una fracción heterocicloalquilo que contiene por lo menos un átomo de cabeza de puente, como azaadamantan-1-ilo y similares) y grupos espiroheterocicloalquilo (por ejemplo, una fracción heterocicloalquilo que contiene por lo menos dos anillos fusionados en un solo átomo como [1,4-dioxo-8-aza-espiro[4,5]decan-N-il] y similares). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos que forman el anillo, de 4 a 10 átomos que forman el anillo o aproximadamente de 3 a 8 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de aproximadamente 2 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos o de 1 a 2 heteroátomos. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo o anillos del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, un N-óxido o un sulfonilo (u otro enlace oxidado) o puede cuaternizarse un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, la porción heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico C₂₋₇. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un anillo de morfolina, anillo de pirrolidina, anillo de piperazina, anillo de piperidina, anillo de tetrahidropirano, tetrahidropiridina, anillo de azetidina o anillo de tetrahidrofurano.

Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquilalquilo-. En algunas realizaciones, la porción de alquilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo tiene de 3 a 10 miembros del anillo, de 4 a 10 miembros del anillo o de 3 a 7 miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico C₂₋₇.

Como se usa en la presente, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillos fusionados) como, pero no limitado a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a 10 átomos de carbono o 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente, el término "arilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula arilalquilo-. En algunas realizaciones, la porción de alquilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilalquilo es bencilo.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillos fusionados), que tiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, pirrolilo, azolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo o similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo o anillos del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar un carbonilo, un N-óxido o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o puede cuaternizarse un átomo de nitrógeno, siempre que se conserve la naturaleza aromática del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono, de 3 a 5 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono o de 5 a 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a 14, de 4 a 12, de 4 a 8, de 9 a 10 o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3 o de 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en la presente, el término "heteroarilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula heteroarilalquilo-. En algunas realizaciones, la porción de alquilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, la porción de heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). Se pretenden todos los estereoisómeros, como los enantiómeros y los diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente

sustituídos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Los isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares de cetona-enol, pares de amida-ácido imídico, pares de lactama-lactima, pares de enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estar bloqueadas estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención incluyen por lo menos un átomo de deuterio.

El término "compuesto", como se usa en la presente, incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas, a menos que se especifique lo contrario.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, en forma de hidratos y solvatos) o pueden aislarse.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está por lo menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 70%, por lo menos aproximadamente el 80%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 97%, o por lo menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977).

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar

desde la temperatura de congelación del solvente hasta la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, el experto en la técnica puede seleccionar los solventes adecuados para un paso de reacción particular.

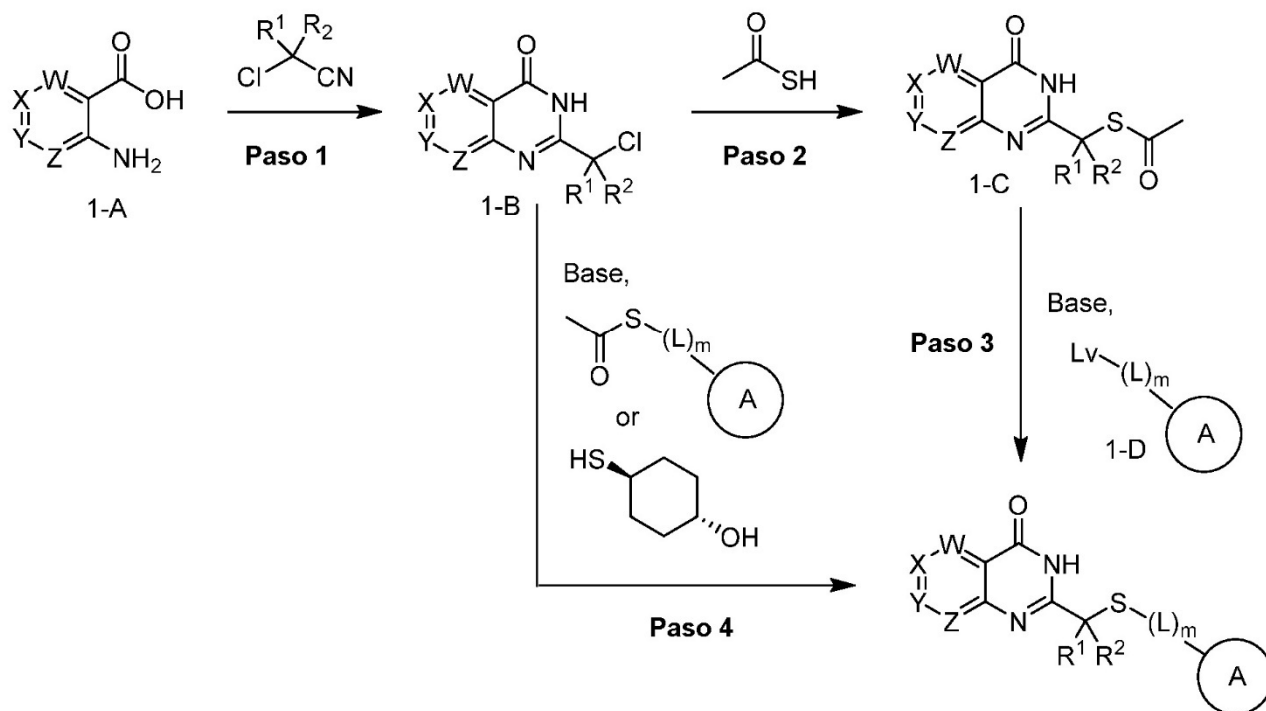
La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse mediante medios espectroscópicos, como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o espectrometría de masas, o mediante cromatografía como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

Las expresiones "temperatura ambiente" y "ta", como se usan en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con numerosas rutas preparativas conocidas en la bibliografía. Los métodos sintéticos de ejemplo para preparar los compuestos de la invención se proporcionan en los Esquemas siguientes.

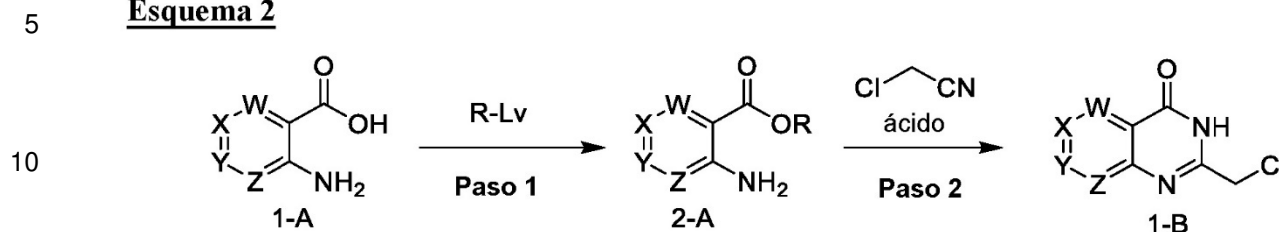
Esquema 1



El Esquema 1 muestra una síntesis general de compuestos de quinazolinona de la invención. En los compuestos de la invención R^1 y R^2 son cada uno H y m es 0. Los ácidos aminobenzoicos sustituidos (1-A), muchos de los cuales están disponibles comercialmente o pueden elaborarse por vías conocidas por los expertos en la técnica, pueden convertirse en clorometilquinazolinonas (1-B) mediante tratamiento con cloroacetoniitrilo en presencia de una solución preparada con anterioridad de un metal como el sodio en un solvente prótico como el metanol a temperatura ambiente (Paso 1). El grupo cloro de 1-B puede convertirse en un tioacetato (1-C) mediante tratamiento con ácido tioacético en un solvente polar como DMF a temperatura ambiente (Paso 2). La introducción de heterociclos (anillo A) puede realizarse mediante el tratamiento con un electrófilo apropiado (1-D), donde Lv es un grupo saliente apropiado como Br, I, metanosulfonato o para-toluenosulfonato, en presencia de una base como hidróxido de sodio acuoso en un solvente polar como DMF a temperatura elevada como 90° C (Paso 3). Alternativamente, las quinazolinonas de la invención pueden prepararse a partir de clorometilquinazolinonas (1-B) mediante tratamiento con un heterociclo

sustituido con tioacetato o trans-4-mercaptociclohexanol en presencia de una base como hidróxido de sodio acuoso en un solvente polar como DMF a temperatura ambiente (Paso 4).

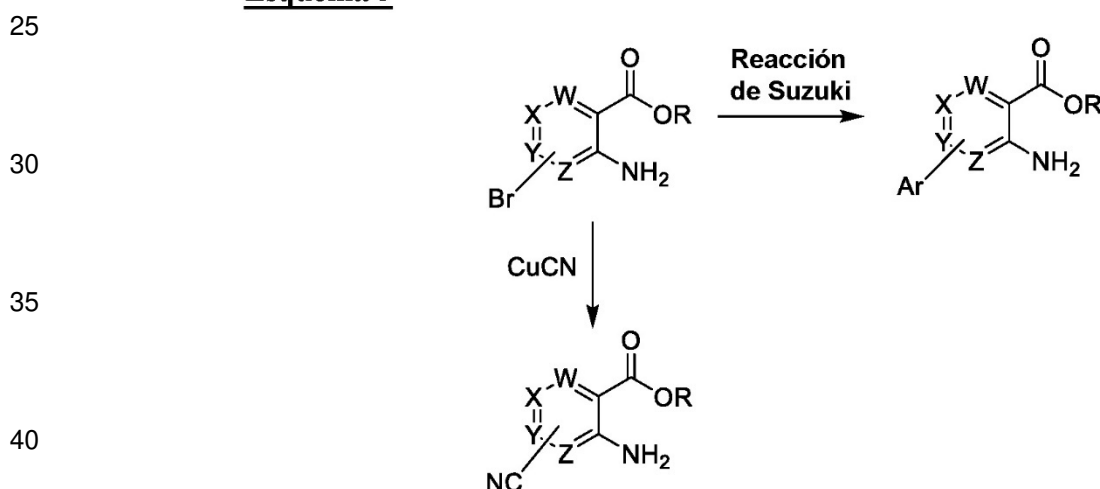
Esquema 2



15 El Esquema 2 muestra que los productos intermedios de clorometilquinazolinona sustituidos (1-B) también pueden prepararse a partir de ácidos aminobenzoicos sustituidos (1-A) primero por conversión a ésteres (2-A), como cuando R es alquilo C₁₋₆ como metilo, por tratamiento con R-Lv, donde Lv es un grupo saliente como yoduro, en presencia de una base como carbonato de potasio en un solvente polar como DMF a una temperatura apropiada como 0° C (Paso 1). Muchos ésteres (2-A) también pueden adquirirse comercialmente. El tratamiento de ésteres con cloroacetnitrilo en presencia de un ácido como el ácido clorhídrico en un solvente como el dioxano a una temperatura apropiada como 50° C (Paso 2) proporciona clorometilquinazolinonas (1-B) que luego pueden convertirse

20 adicionalmente en compuestos de la invención como se representa en el Esquema 1.

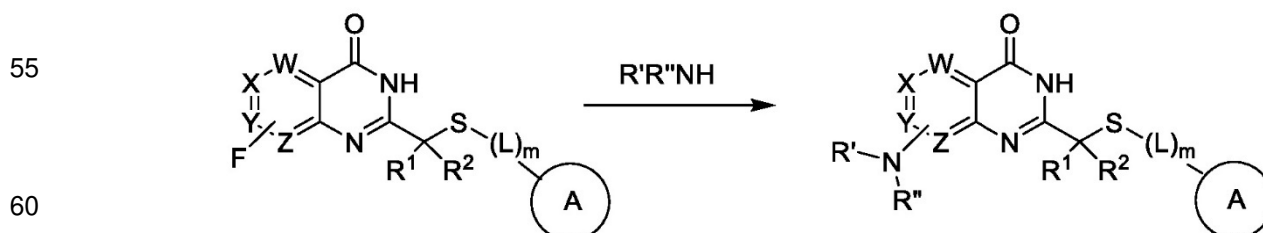
Esquema 3



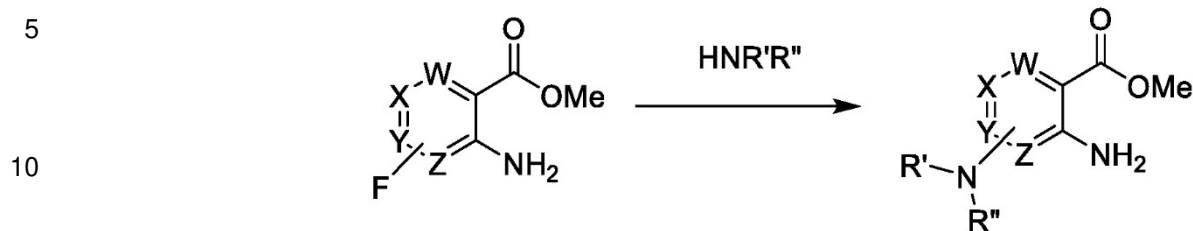
45 El Esquema 3 ilustra que la funcionalización del éster bromado de partida (por ejemplo, donde uno de W, X, Y y Z es C-Br) puede lograrse mediante acoplamientos mediados por paladio, como las reacciones de Suzuki, para preparar derivados aromáticos con anillos sustituidos (Ar se refiere a un anillo aromático que está o puede derivatizarse adicionalmente). Alternativamente, puede introducirse un sustituyente de nitrilo a través del tratamiento del éster bromado de partida con CuCN en un solvente polar como NMP a una temperatura elevada como 180° C. Los ésteres funcionalizados luego pueden convertirse en clorometilquinazolinonas como se ilustra en el Esquema 2.

50

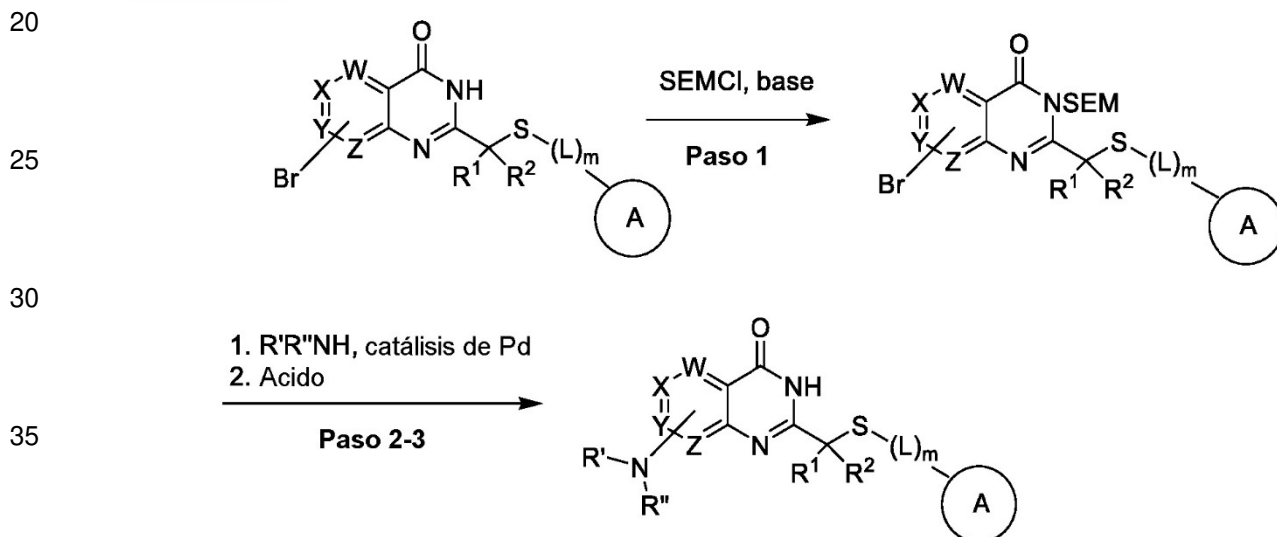
Esquema 4



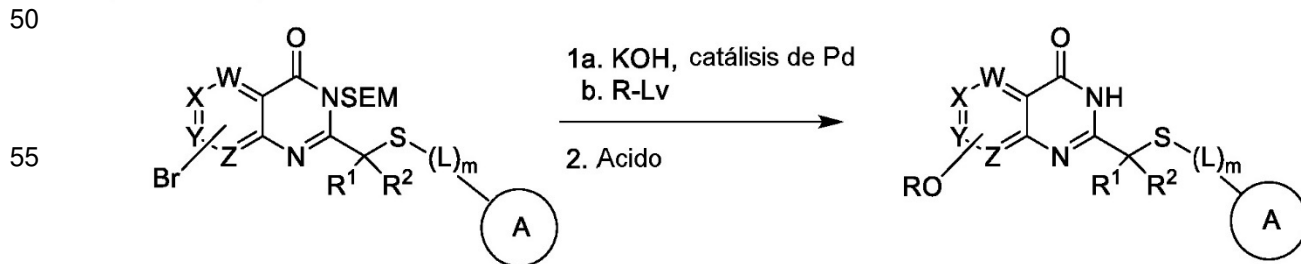
65 El Esquema 4 muestra que puede introducirse un grupo amino mediante el tratamiento de un derivado fluorado (por ejemplo, donde uno de W, X, Y y Z es C-F) con amina en exceso (R'R''NH, donde R' y R'' pueden ser, por ejemplo, varios grupos definidos por R^{c2} y R^{d2}) a una temperatura elevada apropiada, como 120° C.

Esquema 5

15 El esquema 5 muestra que también puede introducirse un sustituyente amino mediante el tratamiento de un 2-amino-4-fluorobenzoato (por ejemplo, donde uno de W, X, Y y Z es C-F) con una amina en un solvente polar como DMSO a temperatura elevada como 80° C.

Esquema 6

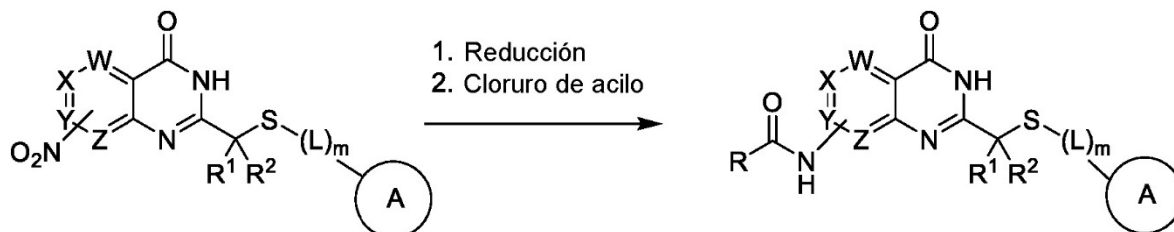
40 El Esquema 6 muestra que puede introducirse un sustituyente amino mediante el tratamiento de un material de partida bromado con una base como LiHMDS y SEMCl en un solvente etéreo como THF a una temperatura apropiada como 0° C (Paso 1). Esta reacción puede ir seguida de acoplamiento con aminas (R'R''NH), por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio como Pd₂(dba)₃, un ligando de fosfina como BINAP, una base como t-BuONa, en un solvente no polar como tolueno a una temperatura elevada como 110° C (Paso 2). A continuación, el grupo protector SEM puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido como HCl en un solvente polar como dioxano a una temperatura ligeramente elevada, como 40° C (Paso 3).

Esquema 7

65 El Esquema 7 muestra que puede introducirse una funcionalidad de alcohol en la quinazolinona bromada protegida por SEM mediante tratamiento primero con hidróxido de potasio en presencia de un catalizador de paladio como Pd₂(dba)₃ y un ligando de fosfina como t-BuXPhos en un solvente como una mezcla de dioxano y agua a temperatura elevada, como 90° C, seguido de la adición de un electrófilo como un bromuro de alquilo junto con bromuro de tetrabutilamonio y agitando a temperatura ambiente (Paso 1, Lv es un grupo saliente y R es un grupo alquilo u otro

grupo seleccionado de E^{a2}). La eliminación del grupo SEM puede lograrse mediante el tratamiento con un ácido como HCl (Paso 2).

Esquema 8



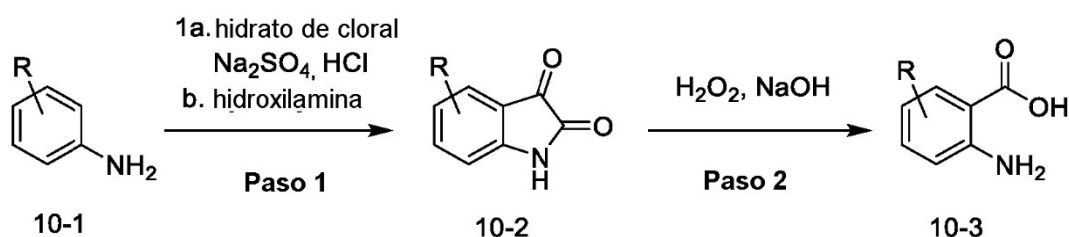
El Esquema 8 resume la preparación de compuestos de amida (R es, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido o estructuras de anillo opcionalmente sustituidas). Los derivados nitro pueden reducirse a derivados de amina mediante tratamiento con un agente reductor como hierro en presencia de cloruro de amonio en una mezcla de agua con un solvente prótico como etanol a temperatura elevada como 80° C. La amina resultante puede luego convertirse en una amida mediante tratamiento con un cloruro de acilo (que tenga el grupo R apropiado) en presencia de una base de amina como trietilamina en un solvente no polar como DCM a temperatura ambiente.

Esquema 9



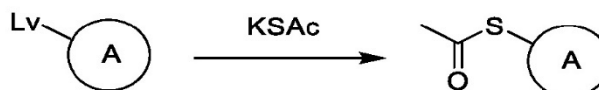
El Esquema 9 resume la preparación de carboxamidas mediante el tratamiento de derivados de ácido carboxílico con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida como EDCI junto con HOBt en un solvente polar como DMF a temperatura ambiente.

Esquema 10



Los sustituyentes R que no son hidrógeno pueden introducirse mediante el procedimiento de dos pasos del Esquema 10. Una 2-metilaminilina adecuadamente sustituida (10-1) puede tratarse con hidrato de cloral, sulfato de sodio y HCl en agua, seguido de la adición de hidroxilamina y calentamiento a 70° C para dar el producto intermedio de metilindolina-2,3-diona (10-2, Paso 1). La conversión al ácido aminobenzoico (10-3) puede lograrse mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno y NaOH en agua a 50° C (Paso 2). Los ácidos aminobenzoicos resultantes pueden convertirse luego en clorometilquinazolinonas usando los métodos descritos anteriormente.

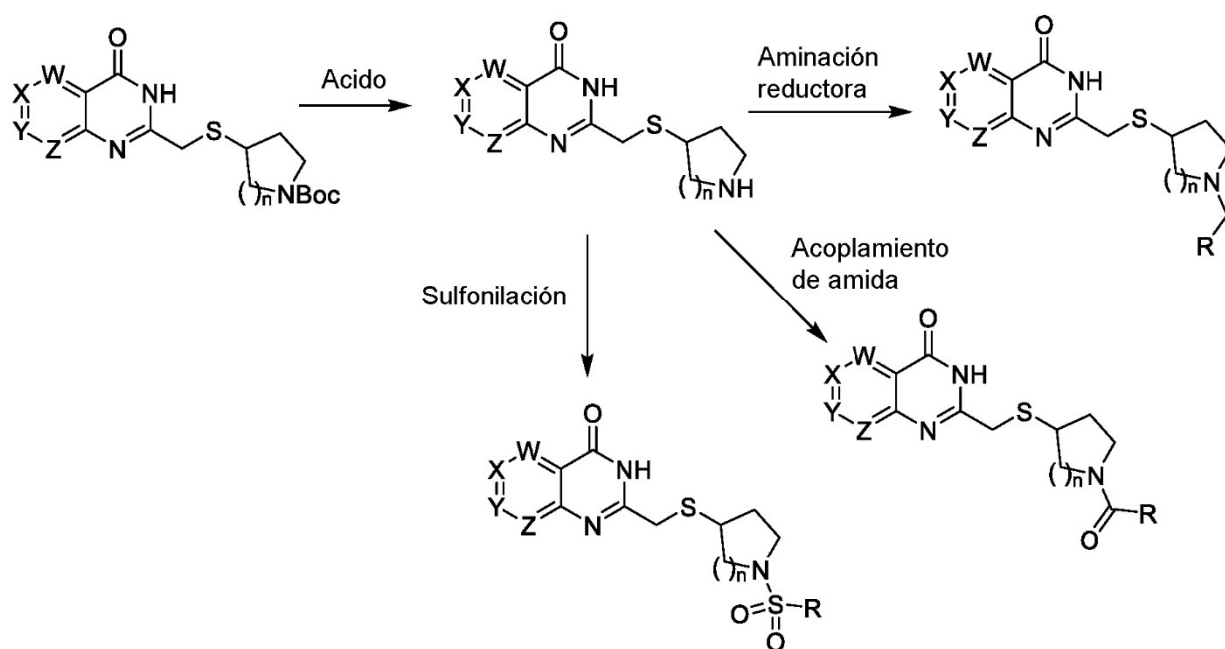
Esquema 11



El Esquema 11 muestra que los productos intermedios de tioracetato del Esquema 1, Paso 4 pueden

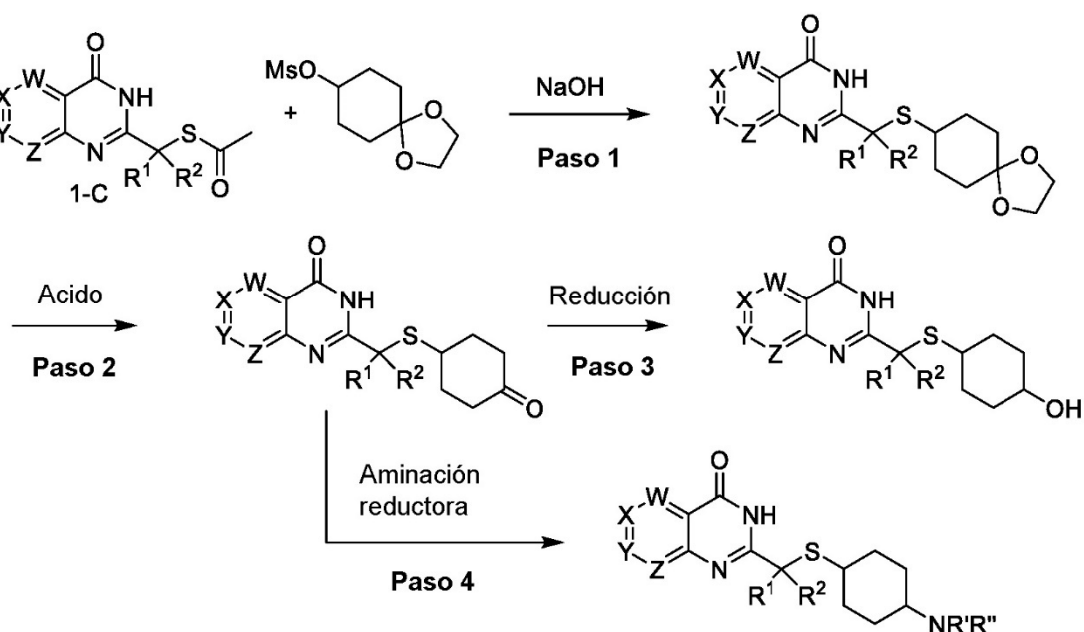
prepararse a partir de electrófilos adecuados como bromuros, yoduros, metanosulfonatos o para-toluenosulfonatos mediante el tratamiento de los electrófilos con tioacetato de potasio en un solvente polar como DMF a temperatura ambiente. En los casos en los que Lv = metanosulfonato o para-toluenosulfonato, el grupo sulfonato puede instalarse a partir del alcohol correspondiente mediante el tratamiento de los alcoholes con el cloruro de sulfonilo apropiado y una base de amina como trietilamina en diclorometano a 0° C con calentamiento a temperatura ambiente.

Esquema 12



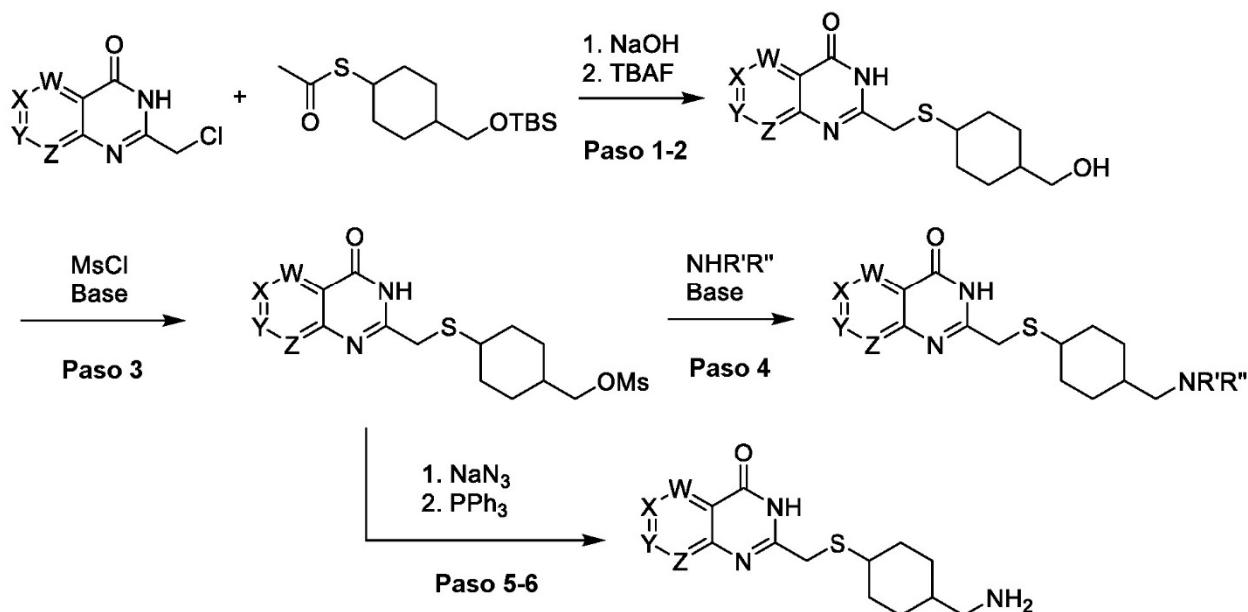
El Esquema 12 muestra que cuando el Anillo A contiene una amina cíclica protegida con Boc, puede desprotegerse primero mediante tratamiento con ácido para revelar una amina libre, que luego puede funcionalizarse adicionalmente más. Se ilustra un muestreo representativo de tales modificaciones, que incluye reacciones de aminación reductora, reacciones de acoplamiento de amida y reacciones de sulfonilación.

Esquema 13



El Esquema 13 resume los métodos para preparar ciclohexiltioéteres sustituidos. El tioacetato 1-C del Esquema 1 puede acoplarse con metanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo en presencia de una base como hidróxido de sodio (Paso 1). El acetal puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido como HCl en un solvente polar como THF a temperatura ambiente (Paso 2). La cetona resultante puede luego funcionalizarse adicionalmente mediante reducción con una fuente de hidruro como borohidruro de sodio en un solvente prótico como metanol a temperatura ambiente (Paso 3). Alternativamente, la cetona puede convertirse en una amina mediante aminación reductora, por ejemplo mediante el tratamiento con una amina en presencia de una fuente de hidruro como cianoborohidruro de sodio en un solvente polar como THF a temperatura ambiente (Paso 4).

Esquema 14



El Esquema 14 resume los métodos para preparar ciclohexiltioéteres sustituidos. Puede acoplarse una clorometilquinazolinona (Esquema 1) con S-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)etanotioato en presencia de hidróxido de sodio para proporcionar el tioéter deseado (Paso 1). La eliminación del grupo TBS con una fuente de fluoruro como TBAF en un solvente polar como THF a una temperatura elevada como 50° C proporciona el alcohol primario (Paso 2). El alcohol puede convertirse en un metanosulfonato tratándolo con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base de amina como trietilamina en un solvente no polar como DCM a temperatura ambiente (Paso 3). Luego, el metanosulfonato puede reemplazarse con aminas secundarias en presencia de una base de amina terciaria como trietilamina en un solvente polar como THF a temperatura elevada como 100° C (Paso 4). Alternativamente, el mesilato puede convertirse en una amina primaria, primero mediante tratamiento con azida de sodio en un solvente polar como DMF a 50° C, seguido de tratamiento con trifetilfosfina en una mezcla de THF/agua a temperatura ambiente (Pasos 5 y 6).

Métodos de uso

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de PARP14. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la actividad de PARP14 en una célula o en un individuo o paciente con necesidad de inhibir la enzima mediante la administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención a la célula, individuo o paciente.

Los compuestos de la invención pueden inhibir además la producción de IL-10 en una célula. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en métodos para inhibir o disminuir la producción de IL-10 en una célula poniendo en contacto la célula con un inhibidor de PARP14 de la invención.

Como inhibidores de PARP14, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de PARP14. Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen enfermedades malignas hematopoyéticas como leucemia y linfoma. Los linfomas de ejemplo incluyen el linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, el mieloma múltiple, el linfoma de células B (por

ejemplo, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)), el linfoma linfocítico crónico (CLC), el linfoma de células T, el linfoma de células pilosas y el linfoma de Burkett. Las leucemias de ejemplo incluyen leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mielógena crónica (CML).

Otros cánceres que pueden tratarse mediante la administración de los compuestos de la invención incluyen cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer epitelial, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing., cáncer de páncreas, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumores gastrointestinales, cáncer de cabeza y cuello, cánceres intestinales, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides y cáncer de útero.

En algunas realizaciones, el cáncer que puede tratarse mediante la administración de los compuestos de la invención es mieloma múltiple, DLBCL, carcinoma hepatocelular, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de mama, glioma, linfoma folicular, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon o melanoma.

Los inhibidores de PARP14 de la invención también pueden tener utilidad terapéutica en trastornos relacionados con PARP14 en áreas de enfermedad como cardiología, virología, neurodegeneración, inflamación y dolor, particularmente donde las enfermedades se caracterizan por la sobreexpresión o actividad aumentada de PARP14.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. En algunas realizaciones, las enfermedades inflamatorias que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), artritis inflamatoria, enfermedad inflamatoria desmielinizante, psoriasis, alergia y asma, sepsis, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), y lupus.

Como se usa en la presente, se entiende que el término "célula" se refiere a una célula que está in vitro, ex vivo o in vivo. En algunas realizaciones, una célula ex vivo puede ser parte de una muestra de tejido extirpada de un organismo como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula in vitro puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula in vivo es una célula que vive en un organismo como un mamífero.

Como se usa en la presente, el término "poner en contacto" se refiere a la unión de las fracciones indicadas en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" PARP14 o "poner en contacto" una célula con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un humano, que tiene PARP14, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene PARP14.

Como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a mamíferos y particularmente a humanos.

Como se usa en la presente, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a 1) inhibir la enfermedad en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o 2) mejorar la enfermedad en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Como se usa en la presente, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a prevenir la enfermedad en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapia de combinación

Pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos o métodos de tratamiento adicionales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, inmunoterapias, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia con citoquinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.) y/o inhibidores de quinasas (tirosina o serina/treonina), epigenéticos o de transducción de señales en combinación con los compuestos de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación individual, o los agentes pueden administrarse simultánea o secuencialmente como formas de

dosificación separadas.

Los agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas contra el cáncer, inmunoterapias o radioterapia. Los compuestos de esta invención pueden ser eficaces en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Los ejemplos adecuados son agentes antiestrógenos, que incluyen pero no se limitan a, tamoxifeno y toremifeno, inhibidores de la aromatasa que incluyen pero no se limitan a, letrozol, anastrozol y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestágenos (por ejemplo, acetato de megastrol) y antagonistas de los receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant). Los agentes antihormonales adecuados usados para el tratamiento del cáncer de próstata y otros cánceres también pueden combinarse con compuestos de la presente invención. Estos incluyen antiandrogénicos, que incluyen pero no se limitan a, flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina, antagonistas de la LHRH (por ejemplo, degarelix), bloqueadores de los receptores de andrógenos (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógenos (por ejemplo, abiraterona).

Los inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de quinasa de VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de las quinasas VEGFR y otros inhibidores antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobroman, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptoizocina, dacarbizina y temozolomida.

Otros agentes anticancerígenos incluyen terapias de anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4, 4-1BB, PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.). Los anticuerpos de inmunoterapia ejemplares contra el cáncer incluyen alemtuzumab, ipilimumab, nivolumab, ofatumumab y rituximab.

Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración está descrita en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición de 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ).

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser oral, tópica (incluso oftálmica y en las membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, o parenteral.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (sólidos o en medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras o blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificación unitaria para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra

en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada habitualmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente por toda la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente dosificador interior y uno de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y las composiciones de la presente invención para su administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a máscaras faciales tipo tienda o una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que se esté tratando así como del juicio del practicante clínico tratante dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada combinándose con un portador acuoso estéril antes de la administración.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de prueba en modelos animales o *in vitro*.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico, como agentes antivirales, agentes anticancerígenos, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios. y similares.

EJEMPLOS

Equipo: Los espectros de ^1H NMR se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AVANCE de 400 MHz. La interpretación de NMR se realizó usando el software MestReC o MestReNova para asignar el desplazamiento químico y la multiplicidad. En los casos en que se observaron dos picos adyacentes de igual o diferente altura, estos dos picos pueden marcarse o como un multiplete o como un doblete. En el caso de un doblete, puede asignarse una constante de acoplamiento usando este software. En cualquier ejemplo dado, es posible que no se observen uno o más protones debido a la oscuridad por los picos de agua y/o solvente. El equipo y las condiciones del LCMS son los siguientes:

LC: Agilent Technologies serie 1290, bomba binaria, detector de matriz de diodos. Columna Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2,7 μm , 4,6 x 50 mm. Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,05% en agua (v/v), B: Ácido fórmico al 0,05% en ACN (v/v). Caudal: 1 ml/min a 25° C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada de gradiente, 10 min. Programa:

T (min)	A(%)	B(%)
0.0	90	10
0.5	90	10
8.0	10	90
10.0	0	100

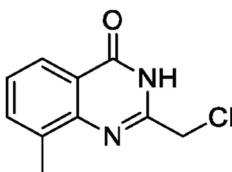
MS: G6120A, LC/MS cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 70~1000 m/z, Fragmentor: 60, Flujo de gas de secado: 10 l/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350° C., Vcap: 3000V.

Preparación de muestras: las muestras se disolvieron en ACN o metanol a 1~10 mg/ml, luego se filtraron a través de un filtro de membrana de 0,22 μm . Volumen de inyección: 1~10 μl .

Definiciones: AcCl (cloruro de acetilo); ACN (acetonitrilo); Ac₂O (anhídrido acético); AcOH (ácido acético); AcSH (ácido tioacético); atm (atmósfera); BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo); BOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio); BnBr (bromuro de bencilo); Boc (terc-butoxicarbonilo); Boc₂O (dicarbonato de di-terc-butilo); CDCl₃ (cloroformo deuterado); CD₃OD (metanol deuterado); conc. (concentrado); CO (monóxido de carbono); dba (dibencilidenacetona); DCM (diclorometano); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado); EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); eq (equivalente); ES-API (ionización a presión atmosférica por electropulverización); Et₃N (triethylamina); Et₂O (éter dietílico); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); g (gramo); h (hora); HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio); HOBt (hidroxibenzotriazol); ^1H NMR (resonancia magnética nuclear de protones); Hz (hercios); KSAc (tioacetato de potasio); L (litro); LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masas); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); M (molar); MeOH (metanol); mg (miligramos); MHz (megahercios); min (minutos); ml (mililitros); mmol (milimoles); MsCl (cloruro de metanosulfonilo); n-BuLi (n-butilitio); NMP (N-metil-2-pirrolidona); PhOH (fenol); HPLC-prep (cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa); prep-TLC (cromatografía en capa fina preparativa); ppm (partes por millón); psi (libras por pulgada cuadrada); p-TSA (ácido p-toluenosulfónico); pyBOP (hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio); TA (temperatura ambiente); SEM (2-(trimetilsilil)etoximetilo); SEMCl (cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo); TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio); t-BuXPhos (2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); TLC (cromatografía en capa fina); v/v (volumen/volumen).

Síntesis de Intermedios

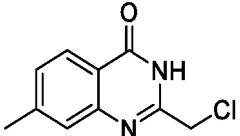
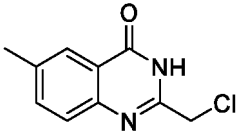
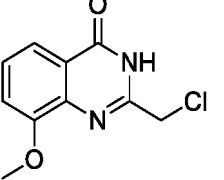
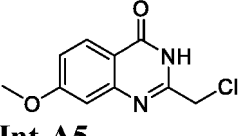
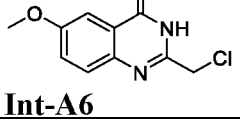
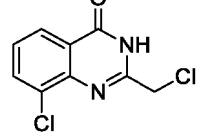
Int-A1: 2-(Clorometil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



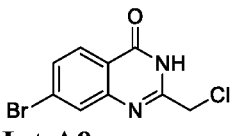
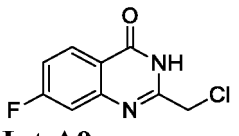
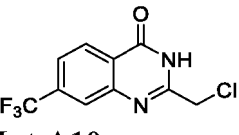
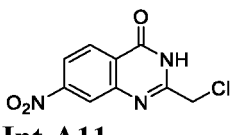
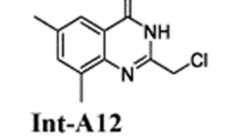
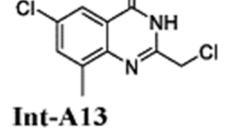
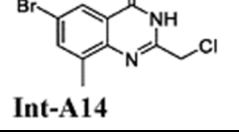
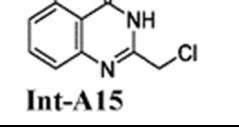
Se añadió cloroacetnitrilo (75 g, 0,99 mol, 3 eq) gota a gota a una solución preparada con anterioridad de sodio (1,52 g, 6,6 mmol, 0,2 eq) en metanol (200 ml) durante 10 min a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h, se añadió una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (50 g, 0,33 mmol, 1,0 eq) en metanol (700 ml) y la mezcla se agitó a TA durante otras 2 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y luego con MeOH y se secó al vacío para dar el compuesto del título (46,9 g, 68%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 209,0.

Los siguientes productos intermedios de la Tabla 1 se prepararon de manera similar a partir del material de partida de aminoácidos apropiado de acuerdo con el método descrito para Int-A1.

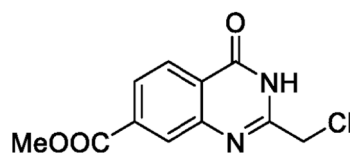
Tabla 1

Producto Intermedio	Nombre	Aminoácido	LCMS: $[M+H]^+$
 Int-A2	2-(Clorometil)-7-metilquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-4-metilbenzoico	209.0
 Int-A3	2-(Clorometil)-6-metilquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	209.0
 Int-A4	2-(Clorometil)-8-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-3-metoxibenzoico	225.0
 Int-A5	2-(Clorometil)-7-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-4-metoxibenzoico	225.0
 Int-A6	2-(Clorometil)-6-metoxiquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-5-metoxibenzoico	225.0
 Int-A7	8-Cloro-2-(clorometil)quinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-3-clorobenzoico	229.0

(continuación)

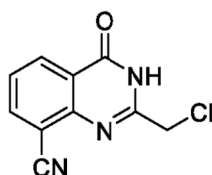
5	Producto Intermedio	Nombre	Aminoácido	LCMS: [M+H] ⁺
10	 Int-A8	7-Bromo-2-(clorometil)quinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-4-bromobenzoico	272.9
15	 Int-A9	2-(Clorometil)-7-fluoroquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-4-fluorobenzoico	213.0
20	 Int-A10	2-(Clorometil)-7-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona	ácido 2-amino-4-(trifluorometil)benzoico	263.0
25	 Int-A11	2-(Clorometil)-7-nitroquinazolin-4 (3H)-ona	ácido 2-amino-4-nitrobenzoico	240.0
30	 Int-A12	2-(Clorometil)-6,8-dimetilquinazolin-4(3H)-ona	ácido 2-amino-3,5-dimetilbenzoico	223.1
35	 Int-A13	6-Cloro-2-(clorometil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico	243.0
40	 Int-A14	6-Bromo-2-(clorometil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico	287.0
45	 Int-A15	2-(Clorometil)-5-metilquinazolin-4(3H)-ona	ácido 2-amino-6-metilbenzoico	209.0

Int-A16: 2-(clorometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxilato de metilo



Se disolvieron cloroacetnitrilo (9 g, 120 mmol, 5 eq) y 2-aminotereftalato de dimetilo (5 g, 23,9 mmol, 1,0 eq) en una solución de HCl/dioxano 4,5 M (80 ml) y la mezcla se calentó a 50° C durante 3 h en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a TA y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con dioxano (10 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (6 g, 98%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 253,0

Int-A17: 2-(clorometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo



Paso 1: 2-amino-3-bromobenzoato de etilo

A una suspensión de ácido 2-amino-3-bromobenzoico (1,1 g, 5,1 mmol, 1,0 eq) y Cs₂CO₃ (3,3 g, 10,2 mmol, 2 eq) en DMF (10 ml) a 0° C se le añadió EtI (0,95 g, 6,1 mmol, 1,2 eq) gota a gota. Luego la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 50:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (820 mg, 68%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 244,1.

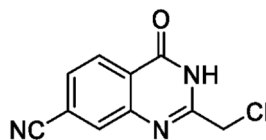
Paso 2: 2-amino-3-cianobenzoato de etilo

A una solución de 2-amino-3-bromobenzoato de etilo (340 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq) en NMP (4 ml) se le añadió CuCN (251 mg, 2,8 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 180° C durante 4 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 64%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 191,3.

Paso 3: 2-(clorometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo

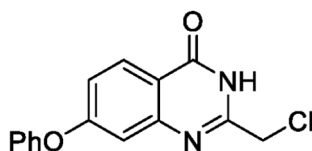
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-3-cianobenzoato de etilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 220,2.

Int-A18: 2-(clorometil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-amino-4-bromobenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A17. LCMS: [M+H]⁺ 220,1.

Int-A19: 2-(clorometil)-7-fenoxiquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-nitro-4-fenoxibenzoato de metilo

A una solución de 4-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (1,0 g, 5 mmol, 1,0 eq) y PhOH (0,79 g, 7,5 mmol, 1,5 eq) en DMSO (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmol, 2 eq) y la mezcla se calentó a 90° C durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(éter de petróleo:EtOAc, 25:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 88%) como un sólido blanco, que se usó directamente en el paso siguiente.

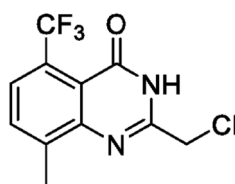
Paso 2: 2-amino-4-fenoxibenzoato de metilo

A una solución de 2-nitro-4-fenoxibenzoato de metilo (1,2 g, 4,4 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió Pd(OH)₂/C (1,2 g, 5% húmedo) y la mezcla se agitó a TA bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g, 100%), que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: [M+H]⁺ 244,1.

Paso 3: 2-(Clorometil)-7-fenoxiquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-fenoxibenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 287,1.

Int-A20: 2-(Clorometil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-metil-4-(trifluorometil)indolina-2,3-diona

A una solución de hidrato de cloral (4,4 g, 26,4 mmol, 1,1 eq) y Na₂SO₄ (13,6 g) en agua (20 ml) se le añadió una solución de 2-metil-5-(trifluorometil)anilina (4,2 g, 24 mmol, 1,0 eq) en HCl conc. (2,5 ml) gota a gota seguido de una solución de clorhidrato de hidroxilamina (5,46 g) en agua (20 ml). Luego, la mezcla se calentó a 70° C durante 6 h, luego se dejó enfriar a TA y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (20 ml x 3) y se secó para dar el compuesto del título (2 g, 36%). LCMS: [M+H]⁺ 247,3.

Paso 2: ácido 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoico

A una solución de 7-metil-4-(trifluorometil)indolina-2,3-diona (500 mg, 2,2 mmol, 1,0 eq) en NaOH 2 M (2,5 ml, 2,3 eq) se le añadió H₂O₂ (30%, 0,6 ml) y la mezcla se calentó a 50° C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (5 ml) y se ajustó a pH 6-7 con HCl 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (10 ml x 2) y se secó para dar el compuesto del título (450 mg, 86%) como un sólido marrón. LCMS: [M+H]⁺ 220,1.

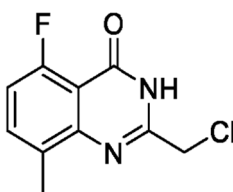
Paso 3: 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil) benzoato de metilo

A una suspensión de ácido 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoico (1,0 g, 4,4 mmol, 1,0 eq) y K₂CO₃ (1,2 g, 8,8 mmol, 2 eq) en DMF (20 ml) a 0° C se le añadió MeI (0,9 g, 6,1 mmol, 1,5 eq) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 50:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (740 mg, 69%) como un aceite marrón. LCMS: [M+H]⁺ 234,2.

Paso 4: 2-(clorometil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona

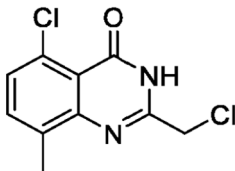
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-3-metil-6-(trifluorometil)benzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 277,1.

Int-A21: 2-(clorometil)-5-fluoro-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



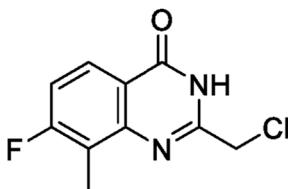
El compuesto del título se preparó a partir de 4-fluoro-7-metilindolina-2,3-diona de acuerdo con el método descrito para Int-A20, pasos 2, 3 y 4 de. LCMS: $[M+H]^+$ 227,1.

Int-A22: 5-cloro-2-(clorometil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-metilanilina de acuerdo con los métodos descritos para Int-A20. LCMS: $[M+H]^+$ 243,0.

Int-A23: 2-(clorometil)-7-fluoro-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



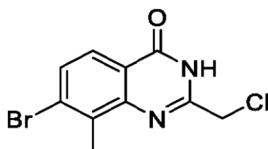
Paso 1: 2-amino-4-fluoro-3-metilbenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-4-fluoro-3-metilbenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 184,1.

Paso 2: 2-(clorometil)-7-fluoro-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-fluoro-3-metilbenzoato de metilo y cloroacetonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 227,1.

Int-A24: 7-Bromo-2-(clorometil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



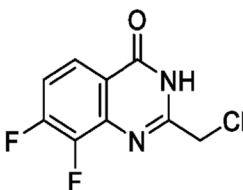
Paso 1: 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 229,9.

Paso 2: 2-(clorometil)-7-bromo-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-bromo-3-metilbenzoato de metilo y cloroacetonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 286,9.

Int-A25: 2-(Clorometil)-7,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona

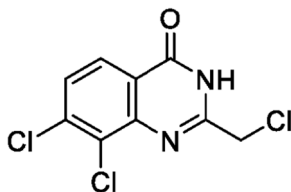


Paso 1: 2-amino-3,4-difluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-3,4-difluorobenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 188,1.

Paso 2: 2-(clorometil)-7,8-difluoroquinazolin-4(3H)-ona

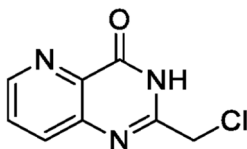
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-3,4-difluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 231,0.

Int-A26: 7,8-dicloro-2-(clorometil)quinazolin-4(3H)-ona*Paso 1: 2-amino-3,4-diclorobenzoato de metilo*

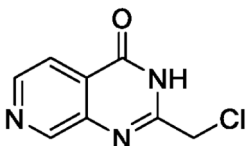
El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-amino-3,4-diclorobenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 220,0.

Paso 2: 7,8-dicloro-2-(clorometil)quinazolin-4(3H)-ona

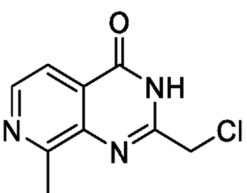
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-3,4-diclorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 263,0.

Int-A27: 2-(clorometil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminopicolinato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16 pero a 120° C en un microondas durante 1 h. LCMS: $[M+H]^+$ 196,0.

Int-A28: 2-(clorometil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-aminoisonicotinato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16 pero a 120° C en un microondas durante 1 h. LCMS: $[M+H]^+$ 196,0.

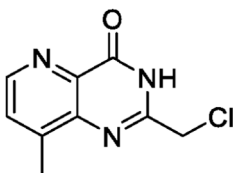
Int-A29: 2-(clorometil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

Paso 1: 3-amino-2-metilisonicotinato de metilo

A una solución de 3-amino-2-cloroisonicotinato de metilo (2,0 g, 10,7 mmol, 1,0 eq) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (4,0 g, 32,2 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (1,6 g, 2,1 mmol, 0,2 eq) y K₂CO₃ (3,0 g, 21,4 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 100° C durante 1 h en un microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 5:1 a 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 100%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 167,1.

Paso 2. 2-(clorometil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

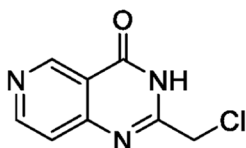
El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-2-metilisonicotinato de metilo y cloroacetónitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16 pero se calentó a 120° C en un tubo sellado durante 3 días. LCMS: [M+H]⁺ 210,1.

Int-A30: 2-(Clorometil)-8-metilpirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona*Paso 1: 3-amino-4-metilpicolinato de metilo*

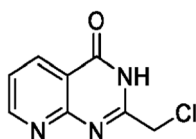
A una solución de 2-bromo-4-metilpiridin-3-amina (1,0 g, 5,3 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió PdCl₂ (dppf) (390 mg, 5% húmedo) y la mezcla se calentó a 70° C bajo atmósfera de CO (30 atm) durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 41%) como un sólido amarillo claro. LCMS: [M+H]⁺ 167,1.

Paso 2. 2-(clorometil)-8-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-4-metilpicolinato de metilo y cloroacetónitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16 pero se calentó a 100° C en un tubo sellado durante 2 días. LCMS: [M+H]⁺ 210,0.

Int-A31: 2-(clorometil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

A una mezcla de 4-aminopiridin-3-carboxamida (50 mg, 0,36 mmol), DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y DIPEA (141 mg, 1,1 mmol) se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (82 mg, 0,7 mmol, 2 eq) y la mezcla se calentó a 100° C en un microondas durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título (66 mg, 93%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 196,0.

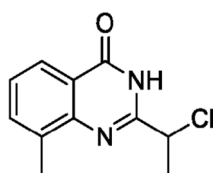
Int-A32: 2-(Clorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona*Paso 1: 2-[(2-cloroacetil)amino]piridin-3-carboxamida*

A una solución de 2-aminopiridin-3-carboxamida (400 mg, 2,9 mmol) y piridina (0,7 ml, 8,8 mmol) en DCM (20 ml) a 0° C se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (362 mg, 3,2 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 2:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 29%) como un sólido negro. LCMS: [M+H]⁺ 214,1.

Paso 2: 2-(clorometil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

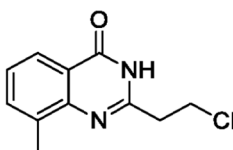
A una solución de 2-[(2-cloroacetil)amino]piridin-3-carboxamida (100 mg, 0,5 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió p-TSA (161 mg, 0,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de fase inversa (Biotage, columna C18, 30-80% de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 27%) como un sólido gris. LCMS: [M+H]⁺ 196,0.

Int-A33: 2-(1-cloroetil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



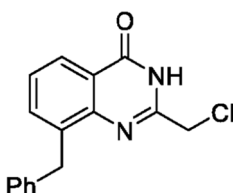
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-amino-3-metilbenzoico y 2-cloropropanonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A1. LCMS: [M+H]⁺ 223,1.

Int-A34: 2-(2-cloroetil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-3-metilbenzoato de metilo y 3-cloropropanonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 223,1.

Int-A35: 8-bencil-2-(clorometil)quinazolin-4(3H)-ona



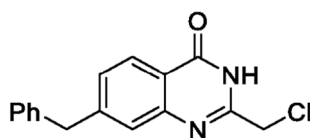
Paso 1: 2-amino-3-bencilbenzoato de etilo

A una solución de 2-amino-3-bromobenzoato de etilo (488 mg, 2 mmol), 1,0 eq) en THF/agua (24 ml, 5:1) bajo una atmósfera de N₂ se le añadió benciltrifluoroborato de potasio (400 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq), PdCl₂(dppf) (80 mg, 0,1 mmol, 0,05 eq) y Cs₂CO₃ (2,0 g, 6,1 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se calentó a 80° C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, 28%) como un aceite marrón. LCMS: [M+H]⁺ 256,1.

Paso 2: 8-bencil-2-(clorometil)quinazolin-4(3H)-ona

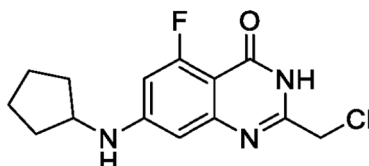
El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-bromobenzoato de etilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 285,2.

Int-A36: 7-bencil-2-(clorometil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-bromobenzoato de etilo de acuerdo con el método descrito para Int-A35. LCMS: $[M+H]^+$ 285,1.

Int-A37: 2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-amino-4,6-difluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4,6-difluoroinolina-2,3-diona de acuerdo con el método descrito para Int-A20, pasos 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 188,0.

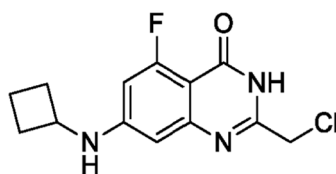
Paso 2: 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 2-amino-4,6-difluorobenzoato de metilo (3 g, 16,0 mmol, 1,0 eq) en DMSO (5 ml) se le añadió ciclopentanamina (2,73 g, 32,0 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 80° C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:DCM, 40:1, v/v a éter de petróleo:EtOAc, 30:1 a 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (863 mg, 21%). como un sólido rojo. LCMS: $[M+H]^+$ 253,1.

Paso 3: 2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 296,1.

Int-A38: 2-(clorometil)-7-(ciclobutilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



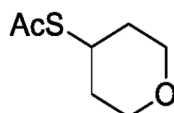
Paso 1: 2-amino-4-(ciclobutilamino)-6-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-amino-4,6-difluorobenzoato de metilo y ciclobutanamina de acuerdo con el método descrito para Int-A37, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 239,1.

Paso 2: 2-(clorometil)-7-(ciclobutilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Los compuestos del título se prepararon a partir de 2-amino-4-(ciclobutilamino)-6-fluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 282,1.

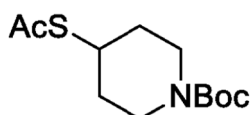
Int-B1: etanotioato de S-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)



A una solución de 4-bromotetrahidro-2H-pirano (50,0 g, 303 mmol, 1,0 eq) en DMF (300 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió KSAc (41,5 g, 364 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (700 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (41,5 g, 68%) como un aceite marrón.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.91-3.87 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H).

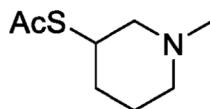
Int-B2: 4-(acetiltio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87-3.84 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Int-B3: etanotioato de S-(1-metilpiperidin-3-ilo)



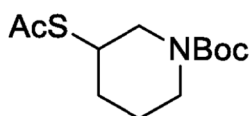
Paso 1: metanosulfonato de 1-metilpiperidin-3-ilo

A una solución de 1-metilpiperidin-3-ol (2,0 g, 17,4 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (3,5 g, 34,8 mmol, 2,0 eq) en DCM (20 ml) a 0° C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,4 g, 21 mmol, 1,2 eq) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (120 ml) y se lavó con HCl 0,5 M (40 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,3 g, 99%) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: [M+H]⁺ 194,1.

Paso 2: etanotioato de S-(1-metilpiperidin-3-il)

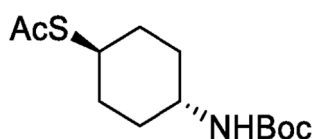
A una solución de metanosulfonato de 1-metilpiperidin-3-ilo (1,6 g, 8,1 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió KSAc (1,1 g, 9,7 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 71%) como un aceite marrón. LCMS: [M+H]⁺ 174,1.

Int-B4: 3-(acetiltio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



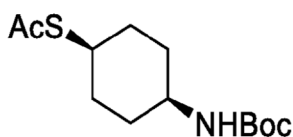
El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3. LCMS: [M+H-56]⁺ 203,1.

Int-B5-trans: etanotioato de S-(trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo)



Int-B5-cis: etanotioato de S-(cis-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo)

5



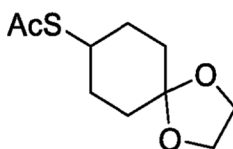
10

El compuesto del título se preparó a partir de (4-hidroxiciclohexil)carbamato de cis/trans-terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3. La purificación por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 1:0 a 10:1, v/v) dio los dos isómeros separados. Int-B5-trans: LCMS: $[M+H-100]^+$ 174,1; Int-B5-cis: LCMS: $[M+H-100]^+$ 174,1.

15

Int-B6: etanotioato de S-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo

20



25

El compuesto del título se preparó a partir de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol de acuerdo con el método descrito para Int-B3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 4H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 6H).

Int-B7: etanotioato de S-((trans)-3-(benciloxi)ciclobutilo)

30



35

Paso 1: cis-3-(benciloxi)ciclobutanol

40

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(benciloxi)ciclobutanona (5,0 g, 28,4 mmol, 1,0 eq) de acuerdo con el procedimiento descrito en *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 643 (5,2 g, 100%) como un aceite incoloro, que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.28 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H).

Paso 2: metanosulfonato de (cis)-3-(benciloxi)ciclobutilo

45

El compuesto del título se preparó a partir de cis-3-(benciloxi)ciclobutanol de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 1 de Int-B3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H).

50

Paso 3: etanotioato de S-(trans-3-(benciloxi)ciclobutilo)

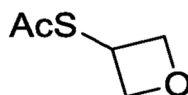
El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de (cis)-3-(benciloxi)ciclobutilo de acuerdo con el método descrito para el paso 2 de Int-B3.

55

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H).

Int-B8: etanotioato de S-oxetan-3-ilo

60



65

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo comercialmente

disponible de acuerdo con el método descrito para Int-B3 paso 2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.58 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

Int-B9: etanotioato de S-(trans-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutilo)



Paso 1: (cis-3-hidroxiciclobutilo)carbamato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato de cis-3-aminociclobutanol (900 mg, 7,3 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml) y Et_3N (5 ml) a 0°C se le añadió Boc_2O (800 mg, 3,7 mmol, 0,5 eq) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 88%) como un sólido amarillo, que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188,2.

Paso 2: metanosulfonato de (cis)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutilo

El compuesto del título se preparó a partir de (cis-3-hidroxiciclobutil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 1 de Int-B3.

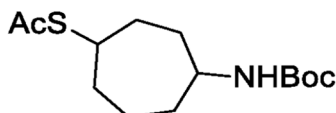
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Paso 3: etanotioato de S-(trans-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutilo)

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de cis-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclobutilo de acuerdo con el método descrito para el paso 2 de Int-B3.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Int-B10: etanotioato de S-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)cicloheptil)



Paso 1: carbamato de terc-butilo (4-oxocicloheptil)

El compuesto del título se preparó a partir de (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en Liu, H. et al., *Chem. EUR. J* 2012, 18, 11889: A una solución de n-BuLi (2 M en hexano, 9,76 ml, 24,4 mmol, 1,3 eq) en Et_2O (50 ml) a -78°C bajo atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota TMSCH_2N_2 (12 ml, 24,4 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se dejó en agitación a -78°C durante 30 min. Luego se añadió gota a gota una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (4,0 g, 18,8 mmol, 1,0 eq) en Et_2O (50 ml) y la solución se agitó a -78°C durante 30 min más. La reacción se inactivó con MeOH (1,6 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con Et_2O (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 8:1 a 6:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros 2:1 (1,8 g, 42%) como un sólido blanco.

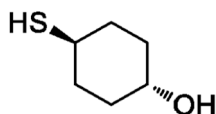
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.46 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 4H), 2.01-1.68 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.25-1.06 (m, 2H).

Paso 2: etanotioato de S-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)cicloheptil)

El compuesto del título se preparó a partir de (4-oxocicloheptil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con los métodos descritos para Int-B7 y se obtuvo como una mezcla de isómeros 2:1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69-3.52 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 2.12-1.85 (m, 4H), 1.85-1.54 (m, 6H), 1.43 (s, 9H).

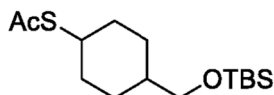
Int-B11: trans-4-mercaptociclohexanol



A una solución de 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano (1 g, 10,2 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 ml) se le añadió p-TSA (2,91 g, 15,3 mmol) y tiourea (1,2 g, 15,8 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 21 h. Después de enfriar a TA, se añadieron NaOH (1,3 g) y agua (3 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 2 h adicionales. La mezcla se enfrió a TA, se añadieron NaOH (1,3 g) y agua (3 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 2 h adicionales, luego se dejó enfriar a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se ajustó a pH 3-4 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 37%) como un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.18 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 2H).

Int-B12: etanotioato de S-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexilo)



Paso 1: metanosulfonato de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidrociclohexanocarboxilato de etilo (54,3 g, 300 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en la US2005/0054658 proporcionando una mezcla 1:1 de isómeros cis/trans (91,0 g, 94%) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.04-4.94 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.44 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.40 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 6H), 1.40-1.33 (m, 4H), 1.12-1.01 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), 0.03 (s, 6H).

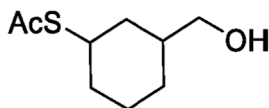
Paso 2: etanotioato de S-(4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexilo)

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 2 de Int-B3.

Proporción de isómeros cis/trans=1:2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.49-3.45 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.12-1.11 (m, 9H), 0.89 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.04 (s, 4H), 0.03 (s, 2H).

Int-B13: etanotioato de S-(3-(hidroximetil)ciclohexilo)



Paso 1: 3-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidrociclohexanocarboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 1 de Int-B3.

Proporción de isómeros cis/trans=2:3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.05 (m, 0.4H), 4.66-4.59 (m, 0.6H), 4.14 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.73-1.32 (m, 5H), 1.25 (t, J=6.4 Hz, 3H).

Paso 2: metanosulfonato de 3-(hidroximetil)ciclohexilo

A una solución de 3-((metilsulfonil)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (7,2 g, 28,8 mmol, 1,0 eq) en DME (20 ml) a 0° C se le añadió una solución de LiBH₄ en THF (14,4 ml, 2 M, 28,8 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,7 g, 78%) como un aceite incoloro,

que se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

Proporción de isómeros cis/trans=3:7

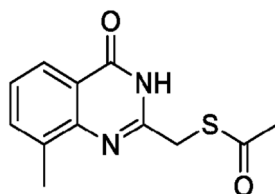
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (m, 0.3H), 4.64-4.59 (m, 0.7H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.23-1.85 (m, 4H), 1.78-1.21 (m, 5H).

Paso 3: etanotioato de S-(3-(hidroximetil)ciclohexilo)

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de 3-(hidroximetil)ciclohexilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 2 de Int-B3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98-3.95 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.86-1.46 (m, 9H).

Producto intermedio C1: etanotioato de ((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)



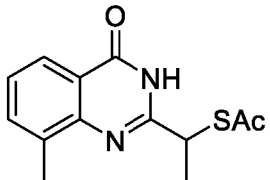
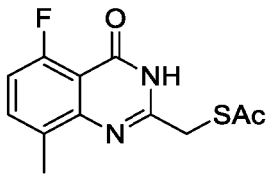
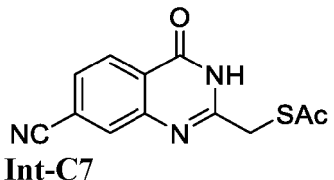
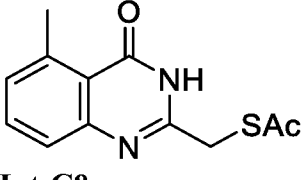
A una solución de Int A1 (5,0 g, 24 mmol, 1 eq) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 se le añadió AcSH (3,7 g, 48 mmol, 2 eq) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con éter de petróleo y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el producto del título (6 g, 100%) como un sólido amarillo, que se usó en los pasos posteriores sin purificación adicional. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249,1.

Los siguientes productos intermedios de la Tabla 2 se prepararon de manera similar a partir del precursor del producto intermedio A apropiado y AcSH de acuerdo con el método descrito para el producto intermedio C1.

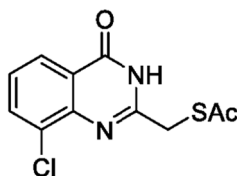
Tabla 2

Producto intermedio	Nombre	Precursor de Int. A	LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
 Int-C2	etanotioato de S-((6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) metilo)	A3	249.1
 Int-C3	etanotioato de S-((6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) metilo)	A6	265.1
 Int-C4	etanotioato de S-((8-benzil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)	A35	325.1

(continuación)

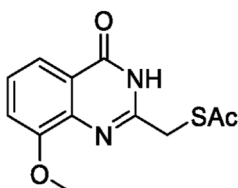
Producto intermedio	Nombre	Precursor de Int. A	LCMS: [M+H] ⁺
 Int-C5	etanetioato de S-(1-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)etilo)	A3 3	263.1
 Int-C6	etanetioato de S-((5-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)	A21	267.1
 Int-C7	etanetioato S-((7-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)	A18	260.0
 Int-C8	etanetioato de S-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)	A15	249.1

Int-C9: etanotioato de S-((8-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)



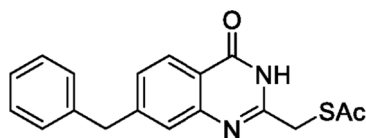
A una solución de Int-A7 (530 mg, 2,3 mmol, 1 eq) en THF (15 ml) y EtOH (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se le añadió AcSH (266 mg, 3,5 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 70° C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 48%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 269,0.

Int-C10: etanotioato de S-((8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)



El compuesto del título se preparó a partir de Int-A4 de acuerdo con el procedimiento descrito para Int-C9.
LCMS: $[M+H]^+$ 265,1.

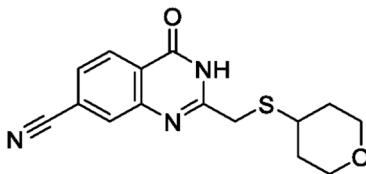
5 **Int-C11:** etanotioato de S-((7-bencil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo)



15 A una suspensión de Int A36 (27 mg, 0,1 mmol, 1 eq) y NaHCO_3 (10 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) en DMF a Ta bajo una atmósfera de N_2 se le añadió AcSH (8 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (4 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el producto del título (20 mg, 70%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 325,1.

20 Compuestos de ejemplo

Ejemplo 1: 4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-pirano-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carbonitrilo

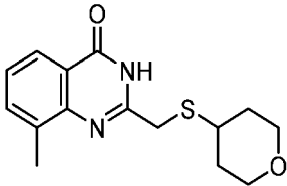
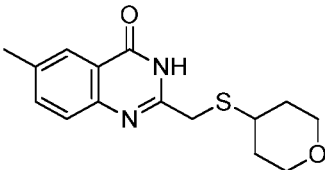
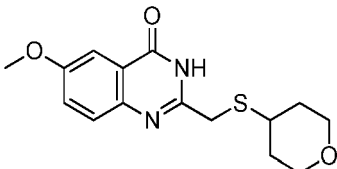
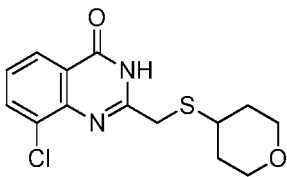
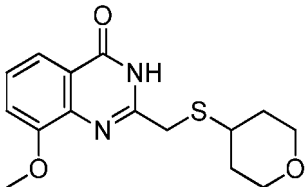
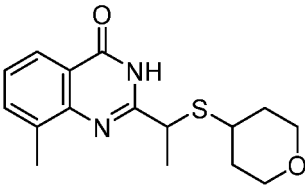


30 A una solución de Int-C7 (60 mg, 0,23 mmol, 1 eq) y 4-bromotetrahydro-2H-pirano (38 mg, 0,23 mmol, 1,0 eq) en DMF (2 ml) a TA bajo atmósfera de N_2 se le añadió NaOH 1 M (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 90° C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 22%) como un aceite incoloro. LCMS: $[M+H]^+$ 302,1.

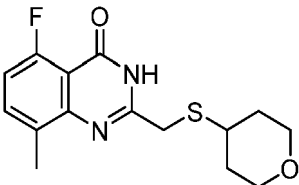
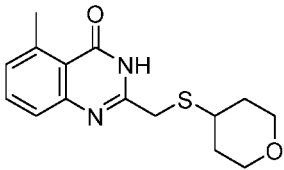
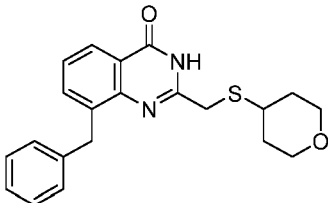
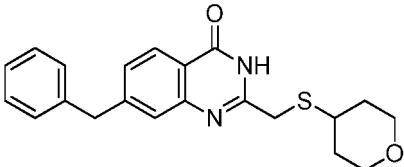
35 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.91 (dt, $J=11.6, 3.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.43 (td, $J=11.6, 2.3$ Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H).

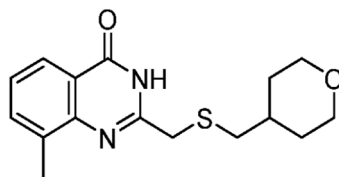
40 Los siguientes ejemplos de la Tabla 3 se prepararon de manera similar a partir del producto intermedio C apropiado y 4-bromotetrahydro-2H-pirano de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre y estructura	Int.
Ejemplo 2	 8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C1
Ejemplo 3	 6-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C2
Ejemplo 4	 6-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C3
Ejemplo 5	 8-cloro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C9
Ejemplo 6	 8-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C10
Ejemplo de referencia 7	 8-metil-2-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)etil)quinazolin-4(3H)-ona	C5

(continuación)

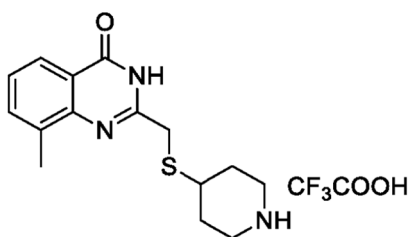
Ejemplo	Nombre y estructura	Int.
Ejemplo 8	 5-fluoro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C6
Ejemplo 9	 5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C8
Ejemplo 10	 8-benzil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C4
Ejemplo 11	 7-benzil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	C11

Ejemplo de Referencia 12: 8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-C1 y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1. LCMS: [M+H]⁺ 305,1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.74 (d, J=2.8 Hz, 2H), 3.33 (td, J=11.6, 2.0 Hz, 2H), 2.60 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.48 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.35-1.24 (m, 2H).

Ejemplo 13: Trifluoroacetato de 8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

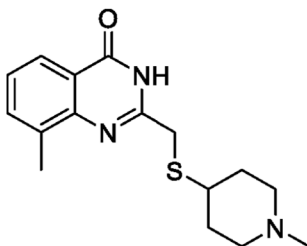
A una solución de Int-C1 (6,6 g, 26,6 mmol, 1,0 equiv.) y 4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 26,6 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (130 ml) a TA en atmósfera de N₂ se le añadió NaOH 1 M (50 ml) y la mezcla se calentó a 80° C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, 70%) como un sólido amarillo claro. LCMS: [M+H]⁺ 390,2.

Paso 2: trifluoroacetato de 8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Se disolvió 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) en TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto del título (20 mg, 45%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 290,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H).

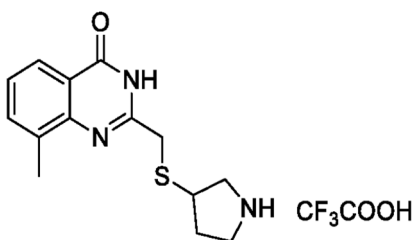
Ejemplo 14: 8-metil-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución del Ejemplo 13 (160 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) y formaldehído (30% en agua, 0,34 ml, 3,7 mmol, 10,0 eq) en MeOH (10 ml) se le añadió AcOH (67 mg, 1,1 mmol, 3,0 eq) y NaCNBH₃ (93 mg, 1,5 mmol, 4,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 30%) como un sólido amarillo claro. LCMS: [M+H]⁺ 304,2;

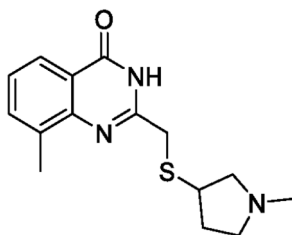
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.79 (t, J=11.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).

Ejemplo 15: trifluoroacetato de 8-metil-2-((pirrolidin-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



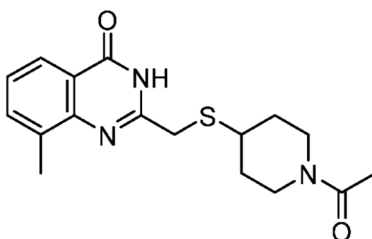
El compuesto del título se preparó a partir de Int-C1 y 3-bromopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 13. LCMS: [M+H]⁺ 276,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.65 (dt, J=12.8, 6.8 Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.36-2.35 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H).

Ejemplo 16: 8-metil-2-(((1-metilpirrolidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

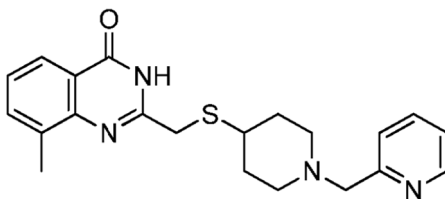
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 15 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 14. LCMS: $[M+H]^+$ 290,1.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.3 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (dd, $J=13.2, 6.4$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J=9.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.22-2.11 (m, 4H), 1.56 (td, $J=13.2, 6.4$ Hz, 1H).

Ejemplo 17: 2-(((1-acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

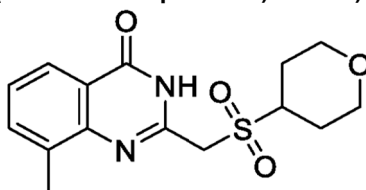
A una solución del Ejemplo 13 (20 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (14 mg, 0,14 mmol, 2,0 eq) en DCM (10 ml) a 0° C se le añadió gota a gota Ac_2O (8 mg, 0,11 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 43%) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ 332,1.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.87 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 5H), 1.62-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 18: 8-metil-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y picolinaldehído de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 14. LCMS: $[M+H]^+$ 381,2.

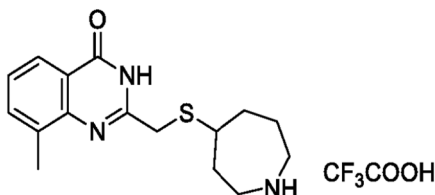
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.91 (td, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.21 (t, $J=11.6$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H).

Ejemplo de Referencia 19: 8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución del Ejemplo 2 (50 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) en AcOH (2 ml) a 0° C se le añadió gota a gota H₂O₂ (solución al 30% en agua, 195 mg, 1,7 mmol, 10,0 eq). y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 20:1, v/v) para

dar el compuesto del título (6 mg, 11%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 323,1.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (dd, J=11.2, 4.0 Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.37 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H).

Ejemplo 20: Trifluoroacetato de 2-((azepan-4-iltio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-((metilsulfonil)oxi)azepano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxiazepan-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1. LCMS: [M+H-56]⁺ 238,1.

Paso 2: 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)azepano-1-carboxilato de terc-butilo

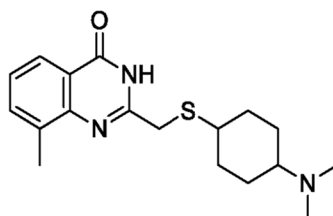
A una solución de Int-C1 (615 mg, 2,5 mmol, 1 eq) y 4-((metilsulfonil)oxi)azepano-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,7 mmol, 1,1 eq) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se le añadió NaOH 1 M (5 ml) y la mezcla se calentó a 80° C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 14%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 404,2.

Paso 3: trifluoroacetato de 2-((azepan-4-iltio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

Se disolvió 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)azepano-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) en una solución de HCl/dioxano 3M (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó el pH a 9-10 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, luego se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 (Biotage, 30%-70% de ACN en agua, 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 35%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 304,1;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H).

Ejemplo 21: 2-(((4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: metanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.85-4.80 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H).

Paso 2: 2-(((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilo e Int-C1 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 20, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 347,1.

Paso 3: 8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

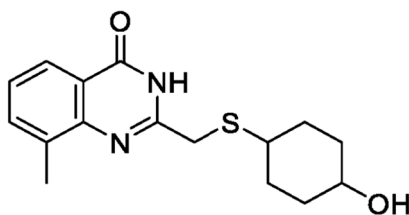
A una solución de 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) se le añadió HCl 1M (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (510 mg, 100%) como un sólido amarillo, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ 303,1.

Paso 4: 2-(((4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (68 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió Me_2NH (solución 2 M en THF, 2,2 ml, 20,0 eq) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (950 mg, 4,5 mmol, 20,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 55%) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ 332,2;

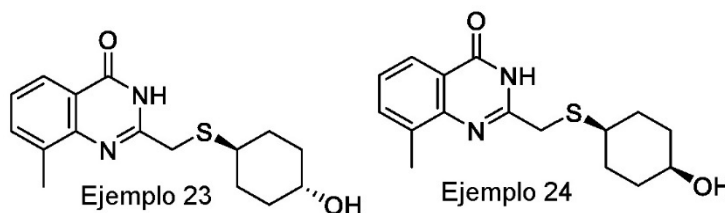
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (d, $J=9.5$ Hz, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.53-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 22: 2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (preparada en el Ejemplo 21, Paso 4) (100 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) en MeOH (10 ml) se le añadió NaBH_4 (25 mg, 0,66 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 3:2 de isómeros trans/cis (50 mg, 50%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 305,1.

**Ejemplo 23: 2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y
Ejemplo 24: 2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona**



El compuesto del ejemplo 22 se purificó adicionalmente por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm , 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

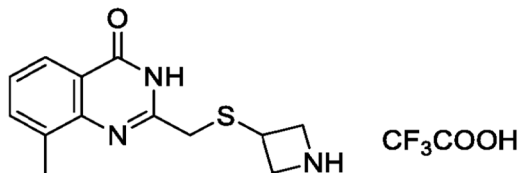
Ejemplo 23: LCMS: $[M+H]^+$ 305,1;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.52 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.11 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.95 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.44-1.15 (m, 4H).

Ejemplo 24: LCMS: $[M+H]^+$ 305,1;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 2H).

Ejemplo 25: Trifluoroacetato de 2-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Paso 1: 3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

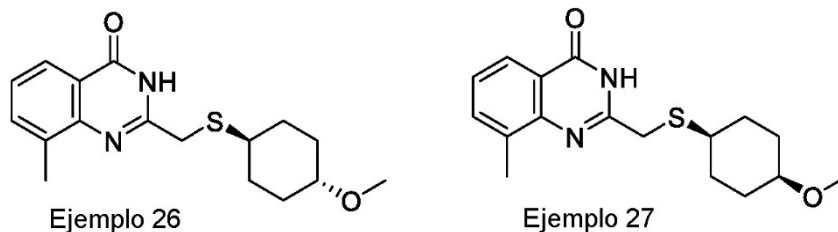
El compuesto del título se preparó a partir de Int-C1 y 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 13, paso 1. LCMS: [M+H]⁺ 362,2.

Paso 2: clorhidrato de 2-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq) en una solución de 1,5 M de HCl/EtOAc (3 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a pH 9-10 con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,8 mg, 6%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 262,1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.35 (t, J=9.6 Hz, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.89 (t, J=9.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD) δ -78.2.

Ejemplo 26: 2-(((trans-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 27: 2-(((cis-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: metanosulfonato de 4-metoxiciclohexilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxiciclohexanol de acuerdo con el método descrito para Int-B3, Paso 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.80-4.70 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 1H).

Paso 2: 2-(((4-metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de 4-metoxiciclohexilo e Int-C1 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 20, Paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

Paso 3: 2-(((trans-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y 2-(((cis-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

La 2-(((4-metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona se purificó mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 26: LCMS: [M+H]⁺ 319,1;

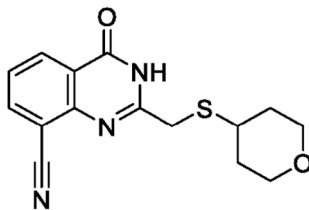
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.14-1.99 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H).

Ejemplo 27: LCMS: [M+H]⁺ 319,1;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.29-

3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 2H).

Ejemplo 28: 4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo



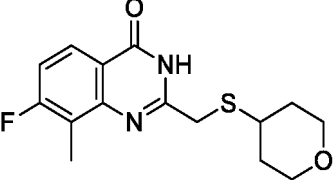
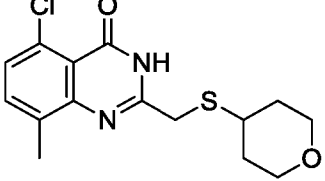
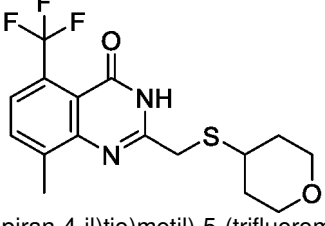
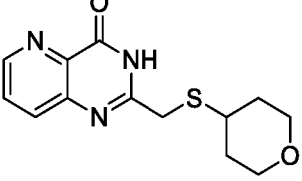
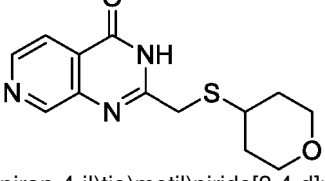
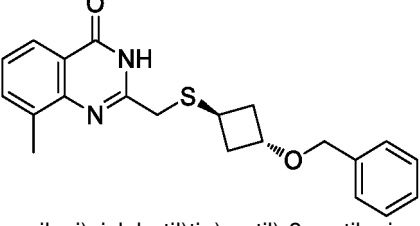
A una solución de Int-A17 (36 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq) e Int-B1 (26 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq) en DMF (2 ml) se añadió NaOH 1 M (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 24%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 302,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=12.0, 3.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.42 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.99 (td, J=10.8, 5.2 Hz, 1H), 1.96 (d, J=12.8 Hz, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H).

Los siguientes Ejemplos de la Tabla 4 se prepararon de manera similar a partir del producto intermedio A y el producto intermedio B apropiados de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 28.

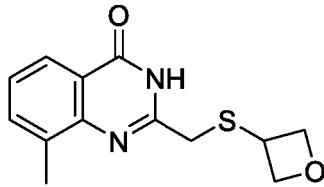
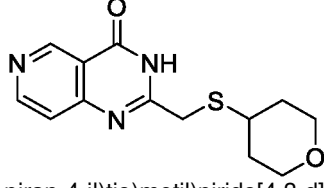
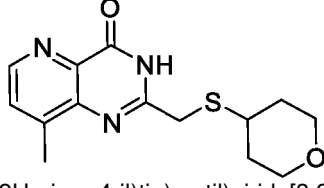
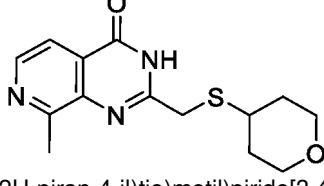
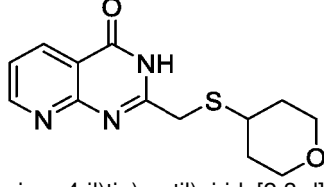
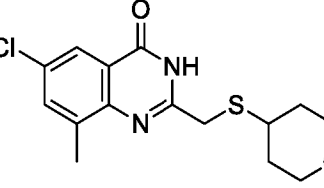
Tabla 4

Ejemplo	Nombre y estructura	Productos intermedios
Ejemplo 29	7-Fenoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A19, B1
Ejemplo 30	7-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A9, B1
Ejemplo 31	7-Metoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A5, B1
Ejemplo 32	8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A1, B3

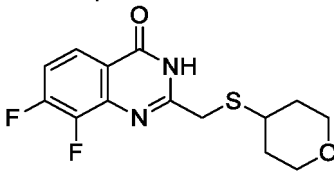
(continuación)

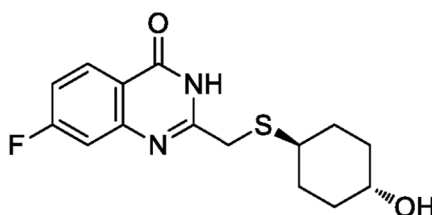
Ejemplo	Nombre y estructura	Productos intermedios
Ejemplo 33	 7-Fluoro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	A23, B1
Ejemplo 34	 5-Cloro-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A22, B1
Ejemplo 35	 8-Metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona	A20, B1
Ejemplo 36	 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona	A27, B1
Ejemplo 37	 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona	A28, B1
Ejemplo 38	 2-((((trans)-3-(Benziloxi)ciclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	A1, B7

(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Productos intermedios
Ejemplo 39	 8-Metil-2-((oxetan-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A1, B8
Ejemplo 40	 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	A31, B1
Ejemplo 41	 8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4 (3H)-ona	A30, B1
Ejemplo 42	 8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4 (3H)-ona	A29, B1
Ejemplo 43	 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	A32, B1
Ejemplo 44	 6-Cloro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A13, B1

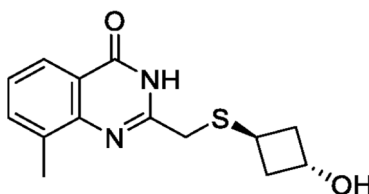
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Productos intermedios
Ejemplo 45	 7,8-Difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	A25, B1

Ejemplo 46: 7-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

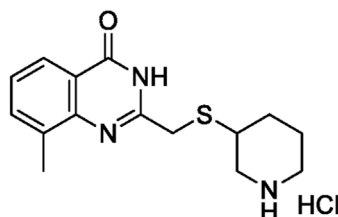
A una solución de Int-A9 (200 mg, 0,94 mmol, 1,0 eq) e Int-B11 (249 mg, 1,13 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió NaOH 1 M (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. toda la noche bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc al 100%) para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 90%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 309,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.4 (s, 1H), 8.15 (dd, J=6.4, 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.52 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.29-1.10 (m, 4H).

Ejemplo 47: 2-(((trans-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

A una solución del Ejemplo 38 (100 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se le añadió N,N-dimetilanilina (2 mg, catalítica) y AlCl₃ (364 mg, 2,7 mmol, 10,0 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se ajustó el pH a 3-4 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con hexano (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 53%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 277,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.29 (p, J=6.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.30 (1H (OH) puede estar oscurecido por un pico de agua), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H).

Ejemplo 48: Clorhidrato de 8-metil-2-((piperidin-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

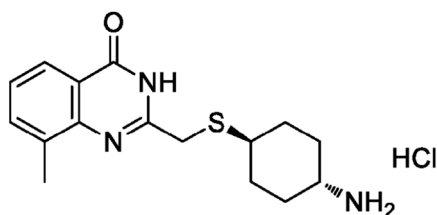
Paso 1: 3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A1 e Int-B4 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: $[M+H]^+$ 362,2.

Paso 2: clorhidrato de 8-metil-2-((piperidin-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

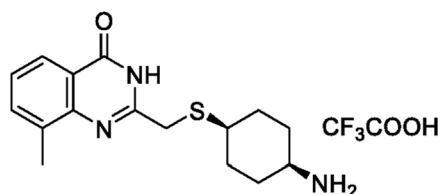
Se disolvió 3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) en una solución de 1,5 M de HCl/EtOAc (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (70 mg, 79%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 290,1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.4 (br s, 1H), 9.27-9.14 (m, 2H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (dd, $J=18.4, 7.6$ Hz, 1H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.56-1.41 (m, 1H).

Ejemplo 49: Clorhidrato de 2-(((trans-4-aminociclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

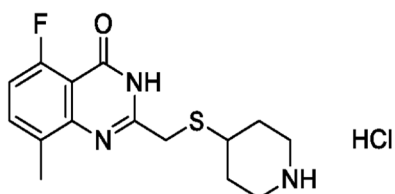
El compuesto del título se preparó a partir de Int-A1 e Int-B5-trans de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48. LCMS: $[M+H]^+$ 304,1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.3 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 3H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.90-1.57 (m, 8H).

Ejemplo 50: Ácido trifluoroacético de 2-(((cis-4-aminociclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A1 e Int-B5-cis de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48. LCMS: $[M+H]^+$ 304,1.

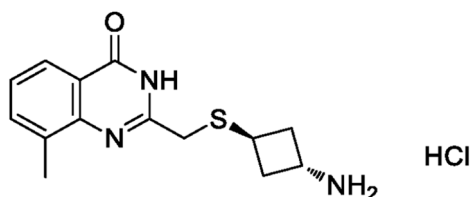
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.3 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 3H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.90-1.57 (m, 8H).

Ejemplo 51: Clorhidrato de 5-fluoro-8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A21 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48. LCMS: $[M+H]^+$ 308,1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.4 (s, 1H), 9.11-8.83 (m, 2H), 7.64 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.88 (q, $J=11.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H).

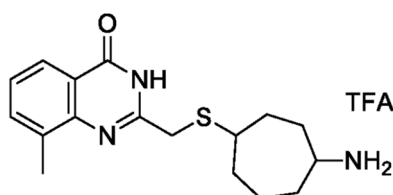
Ejemplo 52: Clorhidrato de 2-(((trans-3-aminociclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de Int-A1 e Int-B9 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48. LCMS: $[M+H]^+$ 276,1.

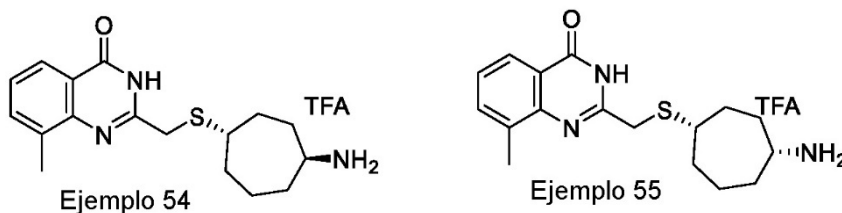
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.3 (br s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 7.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.53 (s, 5H), 2.21-2.11 (m, 2H).

Ejemplo 53: Trifluoroacetato de 2-(((4-aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de Int-A1 e Int-B10 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48. LCMS: $[M+H]^+$ 318,2.

Ejemplo 54: Trifluoroacetato de 2-(((trans-4-aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 55: 2-(((cis-4-aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona TFA



El compuesto del ejemplo 53 se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm , 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

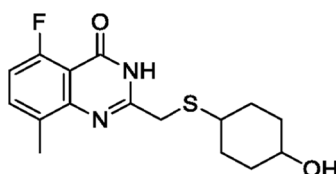
Ejemplo 54: LCMS: $[M+H]^+$ 318,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), $\sim$ 3.30 (2H, oscurecido por pico de solvente), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.76-1.49 (m, 6H).

Ejemplo 55: LCMS: $[M+H]^+$ 318,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), $\sim$ 3.30 (2H, oscurecido por pico de solvente), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.0-1.93 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.57-1.42 (m, 3H).

Ejemplo 56: 5-Fluoro-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-5-fluoro-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A21 e Int-B6 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: $[M+H]^+$ 365,1.

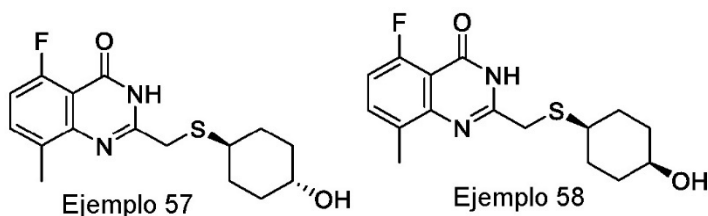
Paso 2: 5-fluoro-8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-5-fluoro-8-metilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 21. paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 321,1.

Paso 3: 5-Fluoro-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-8-metil-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22. LCMS: $[M+H]^+$ 323,1;

Ejemplo 57: 5-Fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 58: 5-Fluoro-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del Ejemplo 56 se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min.) para proporcionar los compuestos del título.

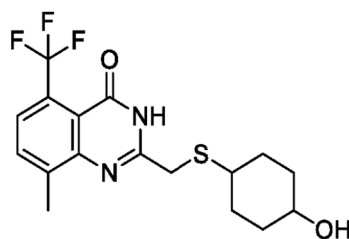
Ejemplo 57: LCMS: $[M+H]^+$ 323,1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H).

Ejemplo 58: LCMS: $[M+H]^+$ 323,1.

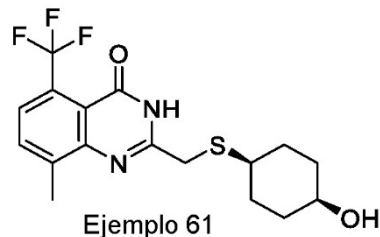
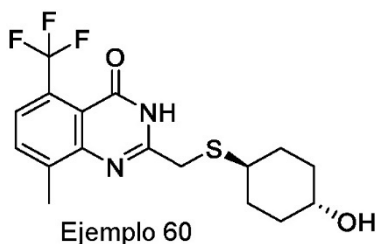
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.00 (m, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.63-1.56 (m, 2H).

Ejemplo 59: 2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir de Int-A20 e Int-B6 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 56. LCMS: $[M+H]^+$ 373,1.

Ejemplo 60: 2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 61: 2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del Ejemplo 59 se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

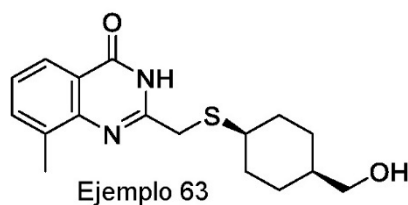
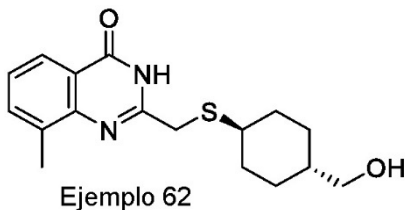
Ejemplo 60: LCMS: $[M+H]^+$ 373,1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.12 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.43-1.18 (m, 4H).

Ejemplo 61: LCMS: $[M+H]^+$ 373,1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89-7.58 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H).

Ejemplo 62: 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 63: 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexilo)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metil quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A1 e Int-B12 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: $[M+H]^+$ 433,2.

Paso 2: 2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y 2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexilo)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona (1,2 g, 2,7 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (913 mg, 3,5 mmol, 1,3 eq) y la mezcla se calentó a 50 $^\circ$ C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 30:1 a 15:1, v/v) para proporcionar el Ejemplo 62 (100 mg, 12%) y el Ejemplo 63 (150 mg, 17%) como sólidos blancos. También se obtuvieron fracciones mixtas del Ejemplo 62/Ejemplo 63 en proporción 1:3 (400 mg, 47%).

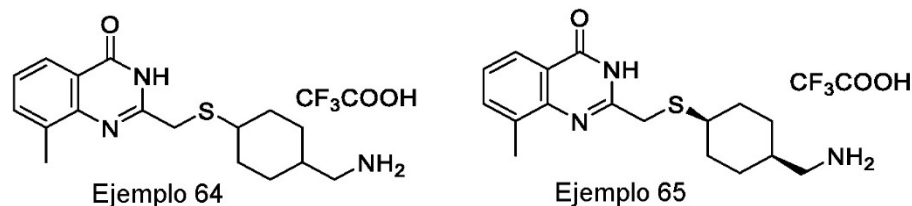
Ejemplo 62: LCMS: $[M+H]^+$ 319,1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.42 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.11 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 2H).

Ejemplo 63: LCMS: $[M+H]^+$ 319,1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.51 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 3H), 1.47 (t, $J=11.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 64: Trifluoroacetato de 2-(((4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y

Ejemplo 65: Trifluoroacetato de 2-(((cis-4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona**Paso 1: Metanosulfonato de 4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo**

A una solución del Ejemplo 62/Ejemplo 63 (mezcla 1:3, 400 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (381 mg, 3,8 mmol, 3,0 eq) en DCM (12 ml) a 0° C bajo una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota MsCl (288 mg, 2,6 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con DCM (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (498 mg, 100%) como sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 397,1

Paso 2: 2-(((4-(Azidometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

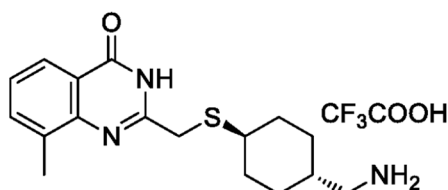
A una solución de metanosulfonato de 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo (350 mg, 0,88 mmol, 1,0 eq) en DMF (8 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió NaN₃ (172 mg, 2,6 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se calentó a 50° C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1 a 5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 75%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 344,2.

Paso 3: Trifluoroacetato de 2-(((4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y trifluoroacetato de 2-(((cis-4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 2-(((4-(azidometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona (190 mg, 0,54 mmol, 1,0 eq) en THF (8 ml) y agua (0,1 ml) en atmósfera de N₂ se añadió PPh₃ (217 mg, 0,84 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el Ejemplo 64 (45,8 mg, 26%) y el Ejemplo 65 (45,1 mg, 26%) como sólidos blancos.

Ejemplo 64: LCMS: [M+H]⁺ 318,2;

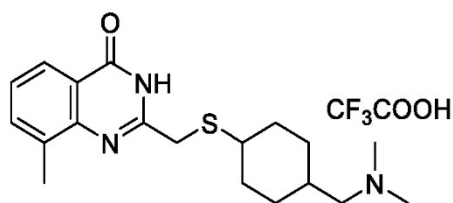
Ejemplo 65: LCMS: [M+H]⁺ 318,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 4H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.71 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H).

Ejemplo 66: Trifluoroacetato de 2-(((trans-4-(aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

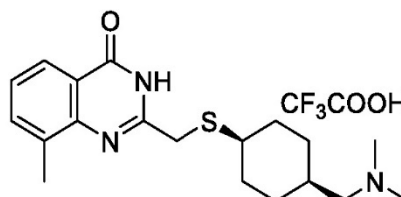
El compuesto del ejemplo 64 se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 318,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.34 (qd, J=12.8, 3.2 Hz, 2H), 1.05 (qd, J=12.8, 3.2 Hz, 2H).

Ejemplo 67: Trifluoroacetato de 2-(((4-(((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 68: Trifluoroacetato de 2-(((cis-4-(((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 67



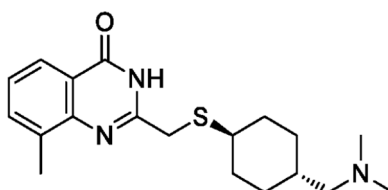
Ejemplo 68

Se calentó una mezcla de metanosulfonato de (4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo (200 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq), Et₃N (101 mg, 1 mmol, 2,0 eq) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 5 ml, 10 mmol, 20,0 eq) a 100° C durante 24 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del Ejemplo 67 (65 mg, 37%) y el Ejemplo 68 (49,3 mg, 28%) como sólidos blancos.

Ejemplo 67: LCMS: [M+H]⁺ 346,2;

Ejemplo 68: LCMS: [M+H]⁺ 346,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.97 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.74 (d, J=4.8 Hz, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H).

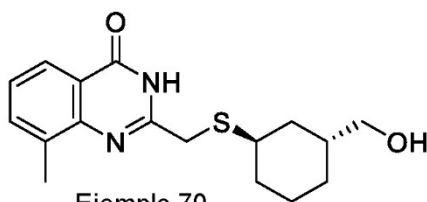
Ejemplo 69: Trifluoroacetato de 2-(((trans-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

CF₃COOH

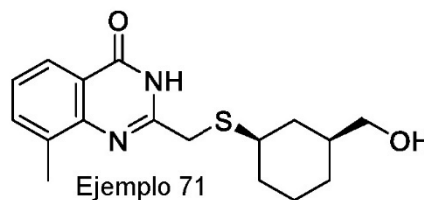
El compuesto del Ejemplo 67 se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 15 ml/min) para proporcionar el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 346,2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.74 (d, J=4.8 Hz, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.08 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.82-1.64 (m, 3H), 1.26 (m, 2H), 0.96 (m, 2H).

Ejemplo 70: 2-(((trans-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 71: 2-(((cis-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 70



Ejemplo 71

Paso 1: 2-(((3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de Int-B13 (316 mg, 1,7 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) se le añadió NaOH 1 M (4 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min en atmósfera de N₂. Luego se añadió Int-A1 (350 mg, 1,7 mmol, 1,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 5:1 de isómeros cis/trans (200 mg, 38%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 319,1.

Paso 2: 2-(((trans-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona y 2-(((cis-3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

Se purificó adicionalmente 2-(((3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona (100 mg) mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250x columna de 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del Ejemplo 70 (2,5 mg) y el

Ejemplo 71 (20 mg).

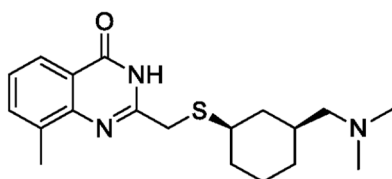
Ejemplo 70: LCMS: $[M+H]^+$ 319,1.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.45 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 3H), 0.98-0.84 (m, 1H).

Ejemplo 71: LCMS: $[M+H]^+$ 319,1.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.55-3.32 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.60-1.48 (m, 2H).

Ejemplo 72: Trifluoroacetato de 2-(((cis-3-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



CF_3COOH

Paso 1: Metanosulfonato de (3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo

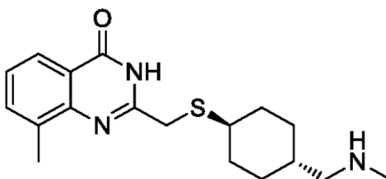
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((3-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 64, paso 1. LCMS: $[M+H]^+$ 397,1.

Paso 2: Trifluoroacetato de 2-(((cis-3-((dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de metanosulfonato de (3-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 67 y el Ejemplo 68. El isómero trans minoritario no se aisló. LCMS: $[M+H]^+$ 346,2;

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.84 (d, $J=5.2$ Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 1H).

Ejemplo 73: 8-metil-2-(((trans-4-((metilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: Metanosulfonato de (trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo

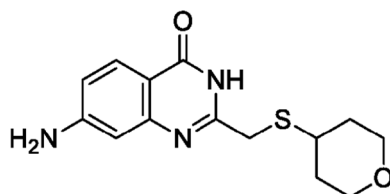
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 62 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 64, paso 1. LCMS: $[M+H]^+$ 397,1.

Paso 2: 8-metil-2-(((trans-4-((metilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Se calentó una mezcla de metanosulfonato de (trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metilo (80 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq), Et_3N (40 mg, 0,2 mmol, 2,0 eq) y metilamina (solución 2 M en THF, 5 ml, 10 mmol, 50,0 eq) a 90° C durante 2 días. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 15%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 332,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H).

5 Ejemplo 74: 7-Amino-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



15 Paso 1: 7-nitro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

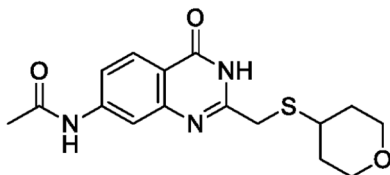
El compuesto del título se preparó a partir de Int-A11 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: [M+H]⁺ 322,0.

20 Paso 2: 7-Amino-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 7-nitro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) y NH₄Cl (100 mg, 1,88 mmol, 6,0 eq) en EtOH (3 ml) y agua (2 ml) se añadió Fe (104 mg, 1,88 mmol, 6,0 eq) y la mezcla se calentó a 80° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH, 60:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 44%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 292,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.81 (dt, J=11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.04 (t, J=10.8 Hz, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H).

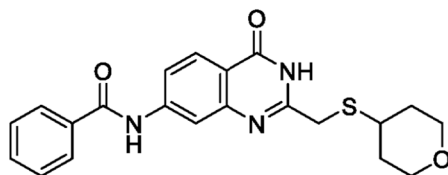
35 Ejemplo 75: N-(4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)acetamida



A una solución del Ejemplo 74 (60 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (42 mg, 0,41 mmol, 2,0 eq) en DCM (10 ml) a 0° C se le añadió AcCl (32 mg, 0,41 mmol, 2,0 eq) gota a gota y la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH, 60:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 19%) como un sólido blanquecino. LCMS: [M+H]⁺ 334,1.

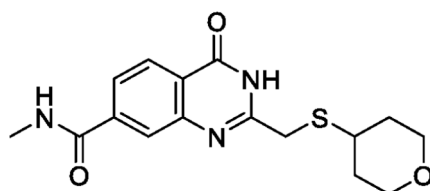
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13-8.09 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.51-3.37 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H).

50 Ejemplo 76: N-(4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)benzamida



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 74 y cloruro de benzoilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 75. LCMS: [M+H]⁺ 396,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.90 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H).

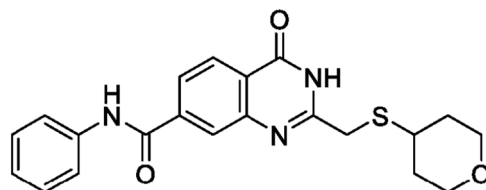
Ejemplo 77: N-Metil-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidro quinazolin-7-carboxamida**Paso 1: Ácido 4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A16 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. Esta reacción de acoplamiento prosiguió con la hidrólisis concomitante del éster metílico para dar directamente el compuesto del título. LCMS: $[M+H]^+$ 321,1.

Paso 2: N-metil-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxamida

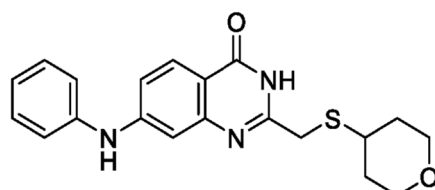
A una solución de ácido 4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico (150 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 se le añadió $MeNH_2$ (solución 2 M en THF, 0,94 ml, 1,88 mmol, 4,0 eq), EDCI (180 mg, 0,94 mmol, 2,0 eq) y HOBt (127 mg, 0,94 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 64%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 334,1.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.4 (s, 1H), 8.72 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.82 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.90 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 78: 4-Oxo-N-fenil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidro Quinazolin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxílico y $PhNH_2$ de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 77, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 396,1.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.5 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 1H), 1.90 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 79: 7-(Fenilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona**Paso 1: 7-Bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona**

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A8 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: $[M+H]^+$ 355,0.

Paso 2: 7-Bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (7,5 g, 21,1 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (100 ml) a 0° C bajo una atmósfera de N₂ se le añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 42,2 ml, 42,2 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a 0° C durante 1 h. Se añadió SEMCl (5,3 g, 31,7 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1,5 h adicionales. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 76%) como un aceite incoloro. LCMS: [M+H]⁺ 485,1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.98-3.94 (m, 4H), 3.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 1.93 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.02 (s, 9H).

Paso 3: 7-(fenilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

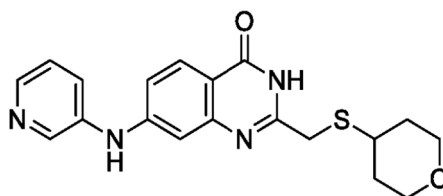
A una solución de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (60 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) y PhNH₂ (14 mg, 0,15 mmol, 1,2 eq) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió t-BuONa (35 mg, 0,37 mmol, 3,0 eq), BINAP (15 mg, 0,024 mmol, 0,2 eq) y Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 60%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 498,3.

Paso 4: 7-(fenilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 7-(fenilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (60 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) en dioxano (3 ml) se le añadió una solución de HCl/dioxano 3 M (1 ml) y la mezcla se calentó a 40° C durante la noche. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 29%) como un sólido amarillo claro. LCMS: [M+H]⁺ 368,1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.17-7.05 (m, 3H), 3.89 (dt, J=11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (td, J=11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.93 (d, J=13.2 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H).

Ejemplo 80: 7-(piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-(piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona y piridin-3-amina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 79, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 499,2.

Paso 2: 7-(piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

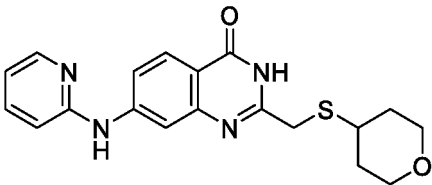
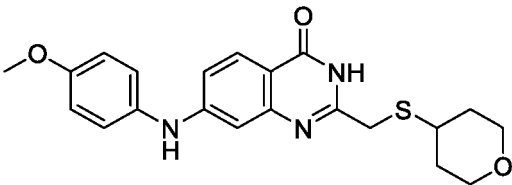
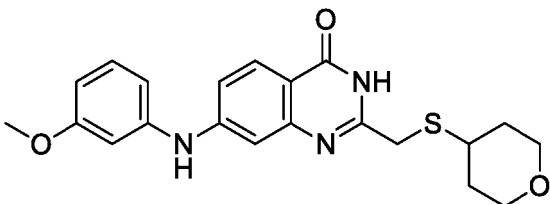
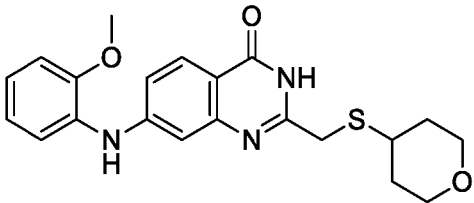
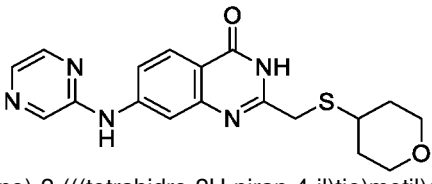
A una solución de 7-(piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,06 mmol, 1,0 eq) en THF (1 ml) se le añadió HCl 2 M (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 45%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 369,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.13 (dd, J=12.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos de la Tabla 5 se prepararon de manera similar usando el procedimiento de dos pasos del Ejemplo 80 comenzando con 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona y la amina apropiada.

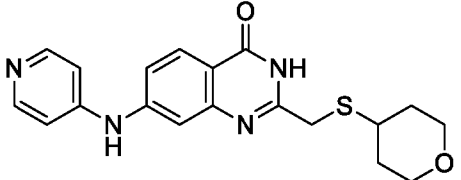
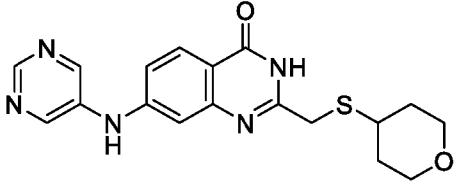
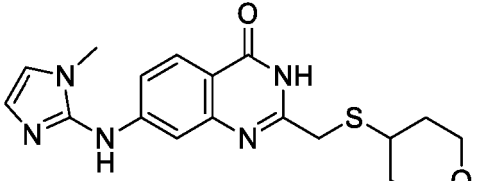
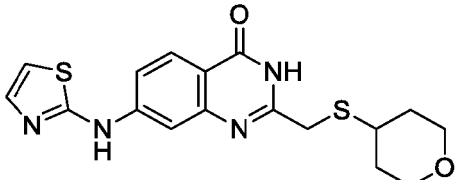
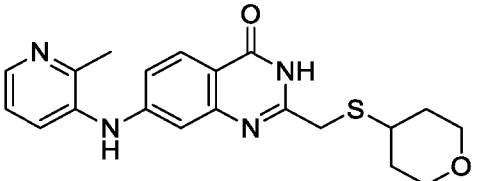
5

Tabla 5

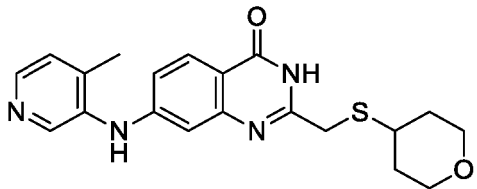
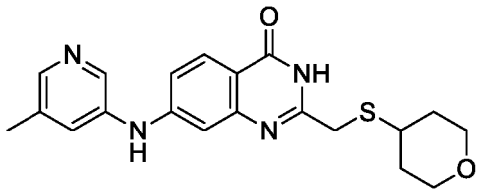
Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 81	 7-(Piridin-2-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	piridin-2-amina
Ejemplo 82	 7-((4-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	4-metoxianilina
Ejemplo 83	 7-((3-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	3-metoxianilina
Ejemplo 84	 7-((2-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	2-metoxianilina
Ejemplo 85	 7-(Pirazin-2-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	pirazin-2-amina

65

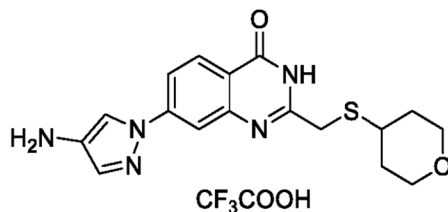
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 86	 7-(Piridin-4-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	piridin-4-amina
Ejemplo 87	 7-(Pirimidin-5-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	pirimidin-5-amina
Ejemplo 88	 7-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1-metil-1H-imidazol-2-amina
Ejemplo 89	 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona	tiazol-2-amina
Ejemplo 90	 7-((2-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	2-metilpiridin-3-amina

(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 91	 7-((4-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	4-metilpiridin-3- amina
Ejemplo 92	 7-((5-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	5-metilpiridin-3- amina

Ejemplo 93: Trifluoroacetato de 7-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

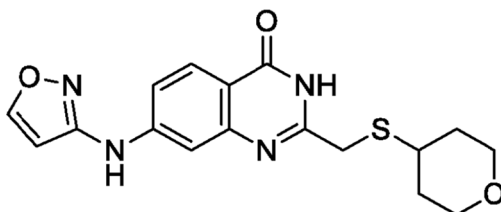
A una solución de 7-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) y 1H-pirazol-4-amina (10 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió t-BuONa (20 mg, 0,20 mmol, 2,0 eq), t-BuXphos (18 mg, 0,04 mmol, 0,4 eq) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 40%) como un aceite amarillo. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,2.

Paso 2: 7-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 80, paso 2. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.4 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 1.89 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 94: 7-(Isoxazol-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-((isoxazol-3-ylamino)-2-((tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3-(2-trimetilsilil etoximetil)quinazolin-4-ona

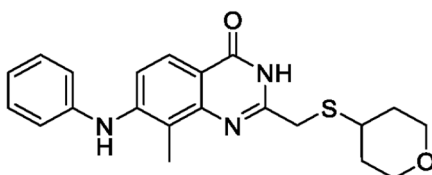
El compuesto del título se preparó a partir de 7-bromo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona e isoxazol-3-amina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 79, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 489,2

Paso 2: 7-((isoxazol-3-ylamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Se agitó una mezcla de 7-((isoxazol-3-ylamino)-2-((tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3-(2-trimetilsililetoximetil)quinazolin-4-ona (25 mg, 0,05 mmol, 1,0 eq) y ácido fórmico (1,0 ml) a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 22%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 359,1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.70 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.40-3.28 (2H oscurecido por pico de agua), 3.06 (td, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.61-1.38 (m, 2H).

Ejemplo 95: 8-Metil-7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-bromo-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A24 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: $[M+H]^+$ 369,0.

Paso 2: 8-metil-7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

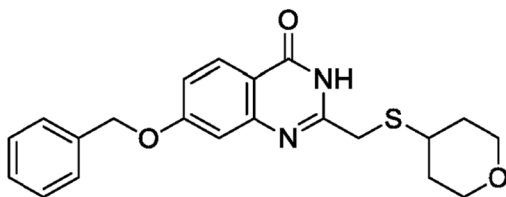
El compuesto del título se preparó a partir de 7-bromo-8-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 79. paso 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 512,1.

Paso 3: 8-metil-7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-metil-7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 80, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 382,2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.94 (d, $J=14.6$ Hz, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H).

Ejemplo 96: 7-(Benciloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-(Benciloxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

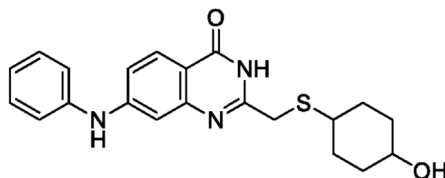
A una solución de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 eq) y KOH (28 mg, 0,49 mmol, 3,0 eq) en dioxano (1 ml) y agua (1 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol, 0,1 eq) y t-BuXPhos (25 mg, 0,06 mmol, 0,4 eq) y la mezcla se calentó a 90° C durante la noche. Después de enfriar a TA, se añadieron BnBr (136 mg, 0,8 mmol, 5,0 eq) y n-Bu₄NBr (257 mg, 0,8 mmol, 5,0 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3:1 a 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 34%) como un sólido gris. LCMS: [M+H]⁺ 513,2.

Paso 2: 7-(Benciloxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 7-(benciloxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (45 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una columna de fase inversa C18 (Biotage, 45%-55% de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 18%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 383,1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.37 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H).

Ejemplo 97: 2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-(((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A8 e Int-B6 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: [M+H]⁺ 411,0.

Paso 2: 2-(((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 79, pasos 2 y 3. LCMS: [M+H]⁺ 541,1.

Paso 3: 2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona

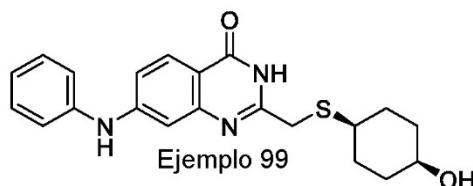
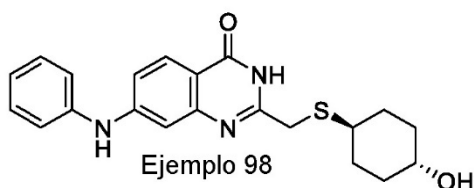
A una solución de 2-(((1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) se le añadió HCl 1 M (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó a 8-9 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 41%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 450,2.

Paso 4: 2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 22. LCMS: [M+H]⁺ 382,2.

Ejemplo 98: 2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 99: 2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona

5



10 El compuesto del ejemplo 97 se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.
Ejemplo 98: LCMS: $[M+H]^+$ 382,2.

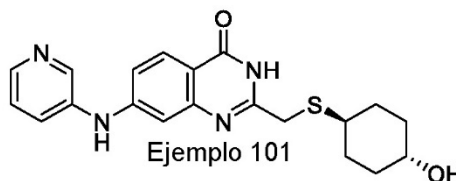
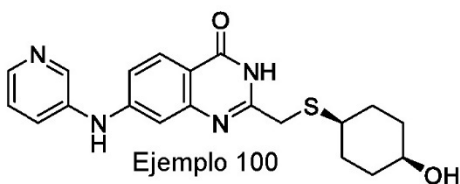
15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.52-2.46 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.05 (d, $J=16.0$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H).

20 Ejemplo 99: LCMS: $[M+H]^+$ 382,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.72-1.55 (m, 4H).

25 **Ejemplo 100: 2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 101: 2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona**

30



35

Paso 1: 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

40 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 79, pasos 2 y 3, usando piridin-3-amina. LCMS: $[M+H]^+$ 425,2.

Paso 2: 2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona

45 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-iltio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 97, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 381,2.

Paso 3: 2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona

50

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 22. LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

55 *Paso 4: 2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona y 2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona*

La 2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250x columna de 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

60

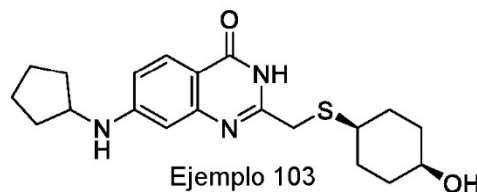
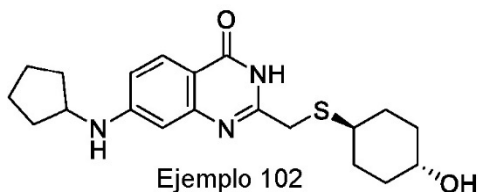
Ejemplo 100: LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

65 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.95 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.97-1.45 (m, 8H).

Ejemplo 101: LCMS: $[M+H]^+$ 383,2.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.42 (dd, $J=8.4$, 4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.8$, 2.2 Hz, 1H), 3.52 (td, $J=10.4$, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.70 (td, $J=11.2$, 3.6 Hz, 1H), 2.06 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.93 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.40-1.22 (m, 4H).

Ejemplo 102: 7-(ciclopentilamino)-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 103: 7-(ciclopentilamino)-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-bromoquinazolin-4(3H)-ona y ciclopentanamina amina de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 79, paso 2, 3. LCMS: $[M+H]^+$ 446,3.

Paso 2: 7-(ciclopentilamino)-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 97, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 372,2.

Paso 3: 7-(ciclopentilamino)-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-(ciclopentilamino)-2-(((4-oxociclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 22. LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

Paso 4: 7-(ciclopentilamino)-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 7-(ciclopentilamino)-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

La 7-(ciclopentilamino)-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

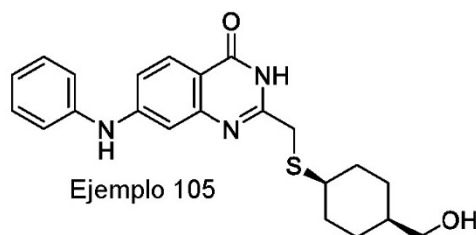
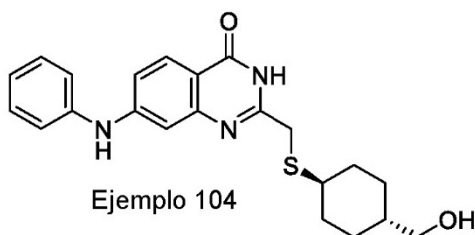
Ejemplo 102: LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.6 (br s, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.24-1.13 (m, 4H).

Ejemplo 103: LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.6 (br s, 1H), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.62-1.42 (m, 8H).

Ejemplo 104: 2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 105: 2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-Bromo-2-(((4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A8 e Int-B12 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 70 y el Ejemplo 71, paso 1, como una mezcla 1:1 de isómeros cis/trans, que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 2: 2-(((4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-bromo-2-(((4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 79, paso 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 640,3.

Paso 3: 2-(((4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 2-(((4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (600 mg, 0,94 mmol, 1,0 eq) en THF (4 ml) se le añadió HCl 2 M (4 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se ajustó a pH 8-9 con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 50:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, trans/cis = 3:1, 24%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 396,2.

Paso 4: 2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona y 2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona

Se purificó adicionalmente 2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μm , 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

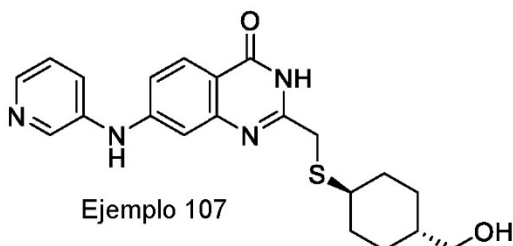
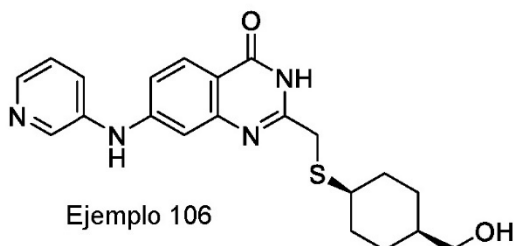
Ejemplo 104: LCMS: $[M+H]^+$ 396,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.9 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.10-6.99 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.30 (1H (OH) puede estar oscurecido por pico de agua), 3.17 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.94-0.85 (m, 2H).

Ejemplo 105: LCMS: $[M+H]^+$ 396,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.1 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.10-7.00 (m, 3H), 3.55 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.30 (1H (OH) puede estar oscurecido por pico de agua), 3.22-3.17 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 3H), 1.32-1.23 (m, 2H).

Ejemplo 106: 2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 107: 2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)quinazolina-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-bromo-2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y piridin-3-amina de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 79, pasos 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 641,3.

Paso 2: 2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 104 y el Ejemplo 105, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 397,2.

Paso 3: 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona y 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona

Se purificó adicionalmente 2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, columna de 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

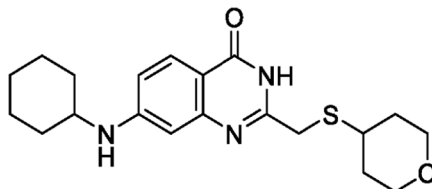
Ejemplo 106: LCMS: $[M+H]^+$ 397,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.37 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.45-1.29 (m, 4H).

Ejemplo 107: LCMS: $[M+H]^+$ 397,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J=4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.07 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.06-0.94 (m, 2H).

Ejemplo 108: 7-(ciclohexilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

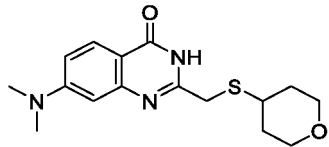
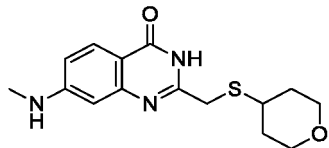
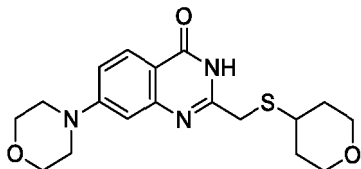


Se calentó una mezcla del compuesto del Ejemplo 30 (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) y ciclohexanamina (2 ml) a 120° C durante 2 días en un tubo sellado. La mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3:1 a 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 28%) como un sólido gris. LCMS: $[M+H]^+$ 374,2.

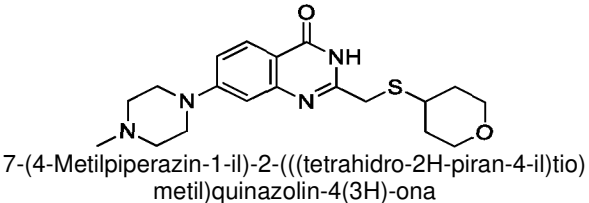
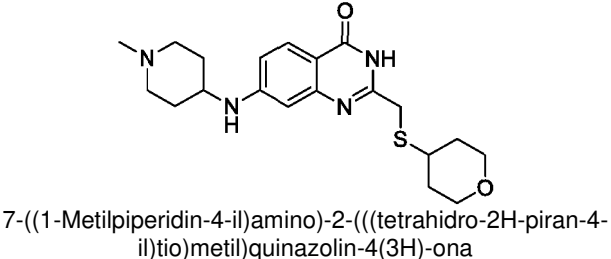
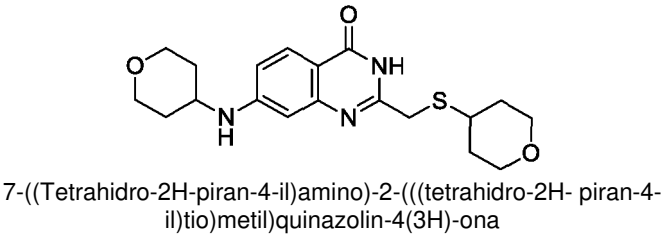
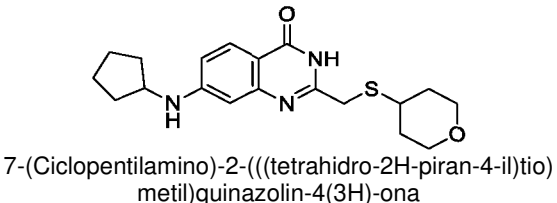
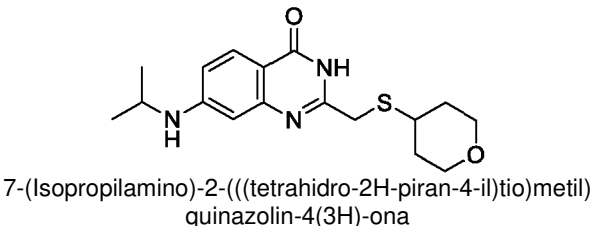
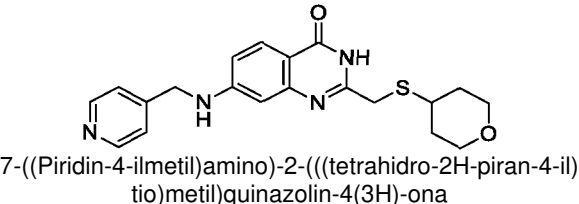
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.7 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.34-3.29 (m, 3H), 3.08-3.00 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 4H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 4H), 1.23-1.14 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de manera similar a partir del Ejemplo 30 y la amina apropiada de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 108.

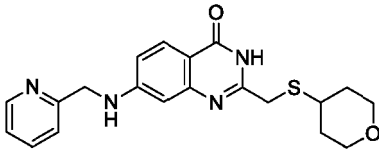
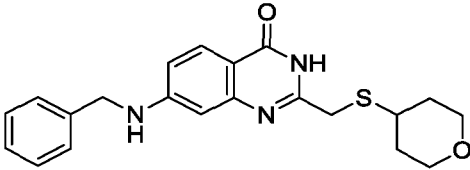
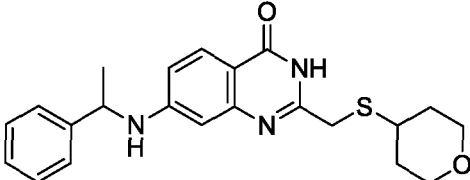
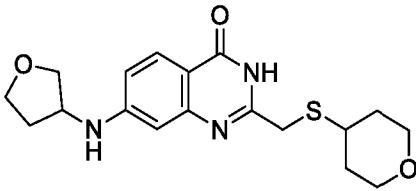
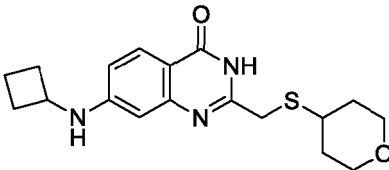
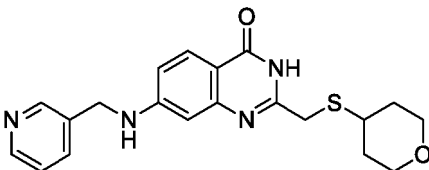
Tabla 6

Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 109	 7-(Dimetilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	dimetilamina
Ejemplo 110	 7-(Metilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin- 4(3H)-ona	metilamina
Ejemplo 111	 7-Morfolino-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin- 4(3H)-ona	morfolina

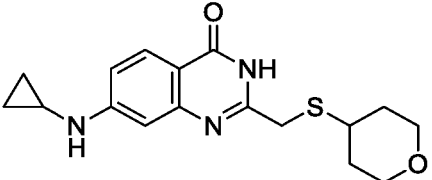
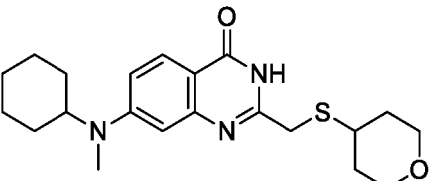
(continuación)

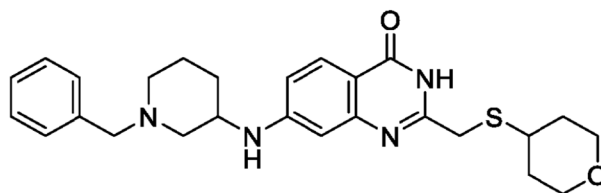
Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 112	 7-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1 -metilpiperazina
Ejemplo 113	 7-((1-Metilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1-metilpiperidin-4-amina
Ejemplo 114	 7-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	tetrahydro-2H-piran-4-amina
Ejemplo 115	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	ciclopentanamina
Ejemplo 116	 7-(Isopropilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	propan-2-amina
Ejemplo 117	 7-((Piridin-4-ilmetil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	piridin-4-ilmetanamina

(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 118	 7-((Piridin-2-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	piridin-3-ilmetanamina
Ejemplo 119	 7-(Benzilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	fenilmetanamina
Ejemplo 120	 7-((1-Feniletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1-fenil etan-1-amina
Ejemplo 121	 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	tetrahidrofuran-3 -amina
Ejemplo 122	 7-(Ciclobutilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	ciclobutanamina
Ejemplo 123	 7-((Piridin-3-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	piridin-3-ilmetanamina

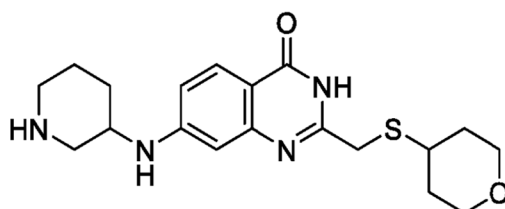
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Amina
Ejemplo 124	 7-(Ciclopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	ciclopropanamina
Ejemplo 125	 7-(Ciclohexil(metil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	N-metilciclohexanamina

Ejemplo 126: 7-[(1-bencil-3-piperidil)amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona

Se calentó una mezcla del compuesto del Ejemplo 30 (150 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bencilpiperidin-3-amina (1 ml) a 120° C en un tubo sellado durante 2 días. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 30%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 465,2.

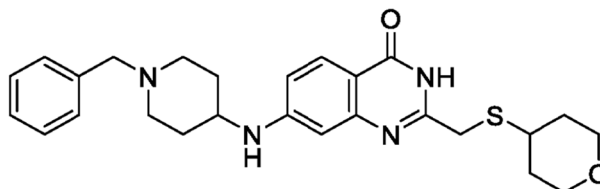
¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 6.86 (dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 1H).

Ejemplo 127: 7-(3-piperidilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona

A una solución del compuesto del Ejemplo 126 (65 mg, 0,14 mmol, 1,0 eq) en DCE (3 ml) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (80 mg, 0,56 mmol, 4,0 eq) y DIPEA (0,1 ml, 0,56 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25° C durante 48 h y luego se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, luego se dejó enfriar a TA y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 19%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 375,2.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (br s, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.87 (d, J=12.0 Hz, 3H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.57-1.38 (m, 3H).

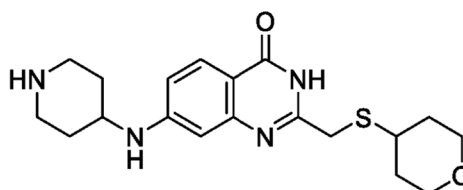
Ejemplo 128: 7-((1-Bencilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 30 y 1-bencilpiperidin-4-amina de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 126. LCMS: [M+H]⁺ 465,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 5H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H).

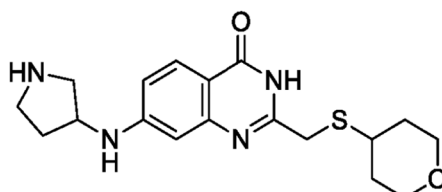
Ejemplo 129: 7-(Piperidin-4-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 128 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 127. LCMS: [M+H]⁺ 375,1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.56-3.39 (m, 4H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.93 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H).

Ejemplo 130: 7-(Pirrolidin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-((1-Bencilpirrolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

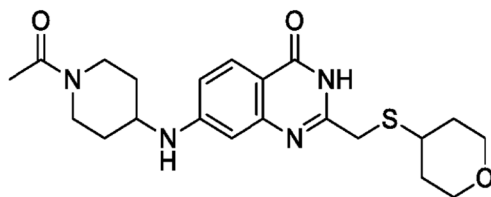
El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 30 y 1-bencilpirrolidin-3-amina de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 126. LCMS: [M+H]⁺ 451,2.

Paso 2: 7-(pirrolidin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-((1-bencilpirrolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 127. LCMS: [M+H]⁺ 361,2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.91 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.69 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 4H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.90 (d, J=6.4, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).

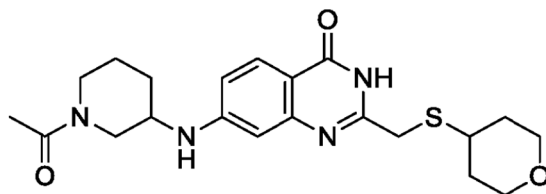
Ejemplo 131: 7-((1-acetilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Se calentó una solución del Ejemplo 30 (110 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) y 1-(4-aminopiperidin-1-il)etanona (53 mg, 0,37 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) a 120° C en un tubo sellado durante 2 días. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 12%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 417,2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.9 (s, 1H), 7.93-7.72 (m, 2H), 7.13 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.35-1.51 (m, 4H).

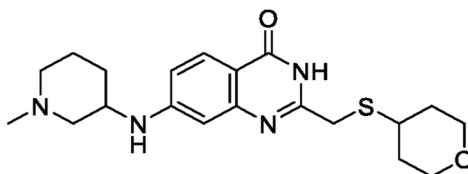
Ejemplo 132: 7-((1-acetilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 30 y 1-(3-aminopiperidin-1-il)etanona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 131. LCMS: [M+H]⁺ 417,2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 4H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.56-1.38 (m, 4H).

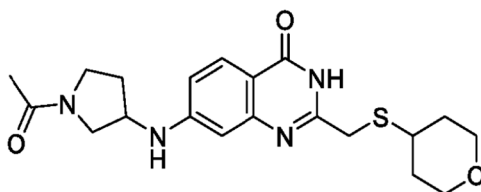
Ejemplo 133: 7-((1-Metilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 127 y formaldehído de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 14. LCMS: [M+H]⁺ 389,2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.92 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.36 (t, J=10.8 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H).

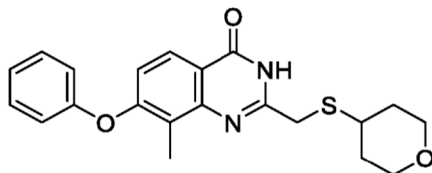
Ejemplo 134: 7-((1-acetilpirrolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 130 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 17. LCMS: [M+H]⁺ 403,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97-7.87 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).

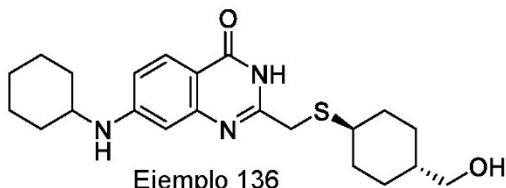
Ejemplo 135: 8-Metil-7-fenoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



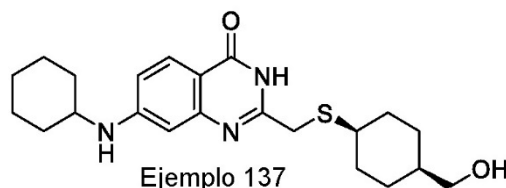
A una solución del compuesto del Ejemplo 33 (108 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq) y PhOH (70 mg, 0,74 mmol, 2,1 eq) en DMSO (1 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió K₂CO₃ (99 mg, 0,72 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 120^o C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep (éter de petróleo:EtOAc, 5:1, v/v) seguido de HPLC prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1 mg, 1%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 383,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.01 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H).

Ejemplo 136: 7-(ciclohexilamino)-2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y Ejemplo 137: 7-(ciclohexilamino)-2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Ejemplo 136



Ejemplo 137

Paso 1: 2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A9 e Int-B12 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: [M+H]⁺ 437,2.

Paso 2: 7-(ciclohexilamino)-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(((4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexil)tio)metil)-7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona y ciclohexanamina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 108. En esta reacción se produjo la pérdida del grupo protector TBS. LCMS: [M+H]⁺ 437,2.

Paso 3: 7-(ciclohexilamino)-2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 7-(ciclohexilamino)-2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

La 7-(ciclohexilamino)-2-(((4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona se purificó mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, 250 x 21,2 mm columna, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

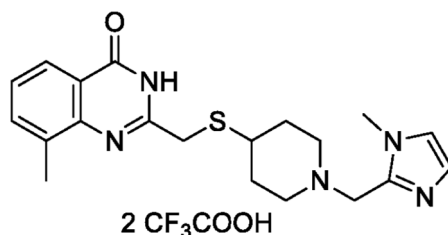
Ejemplo 136: LCMS: [M+H]⁺ 402,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 5H), 1.05-0.96 (m, 2H).

Ejemplo 137: LCMS: [M+H]⁺ 402,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.61-1.38 (m, 7H), 1.26-1.21 (m, 3H).

Ejemplo 138: bistrifluoroacetato de 8-metil-2-(((1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución del Ejemplo 13 (53 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (28 mg, 0,25 mmol, 1,5 eq) en THF (2 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió NaBH(OAc)₃ (72 mg, 0,34 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante una columna de fase inversa C18 (Biotage, del 30% al 70% de ACN en agua, 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 34%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 384,2.

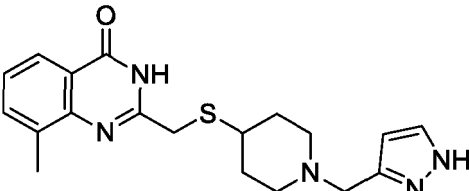
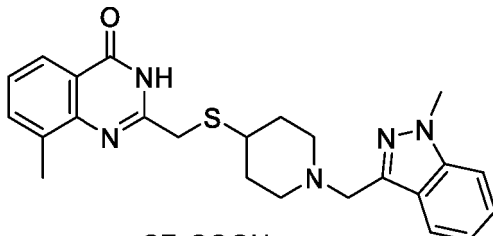
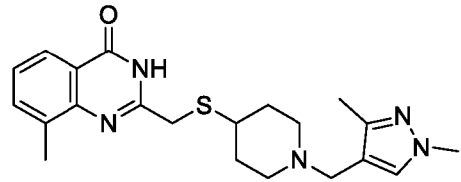
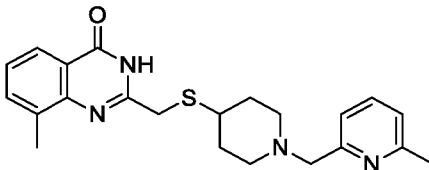
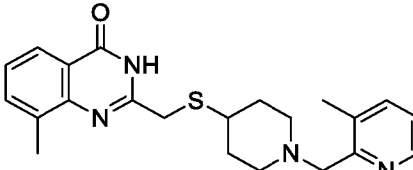
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos de la Tabla 7 se prepararon de manera similar a partir del Ejemplo 13 y el aldehído apropiado de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138.

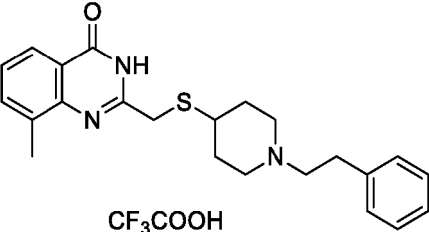
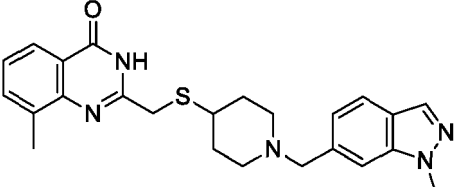
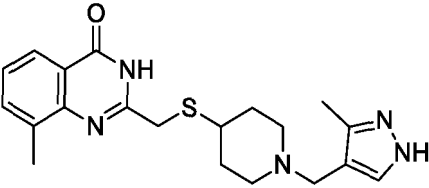
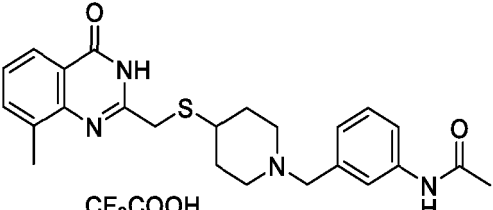
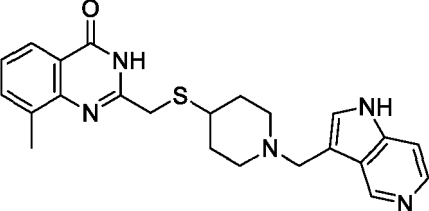
Tabla 7

Ejemplo	Nombre y estructura	Aldehído
Ejemplo 139	CF₃COOH trifluoroacetato de N-(4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida	N-(4-formilfenil)acetamida
Ejemplo 140	CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(((1-(4-(Dimetilamino)benzil)piperidin-4-il)tio)metil)-8- metilquinazolin-4(3H)-ona	4-(dimetilamino)benzaldehído
Ejemplo 141	CF₃COOH trifluoroacetato de 4-(((1-((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1 -il)metil)benzonitrilo	4-formilbenzonitrilo

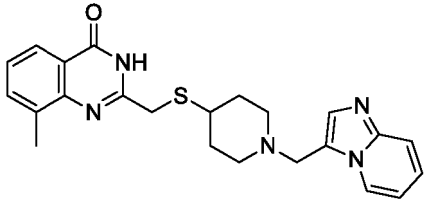
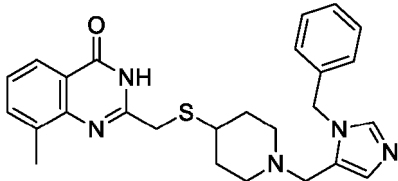
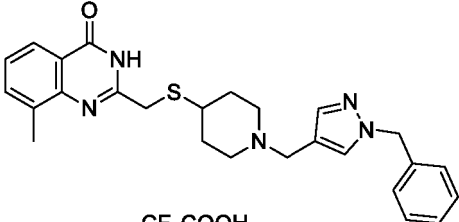
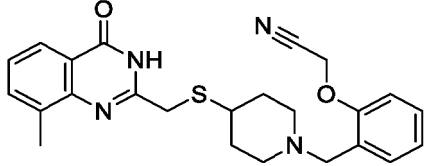
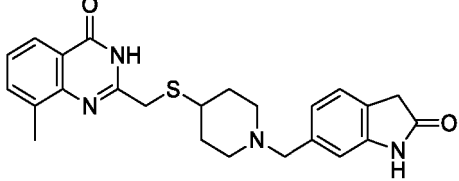
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Aldehído
Ejemplo 142	 CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(((1-((1H-Pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8- metilquinazolin-4(3H)-ona	1H-pirazol-3-carbaldehído
Ejemplo 143	 CF₃COOH trifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-((1-metil-1H-indazol-3-il)metil)piperidin-4-il) tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1-metil-1H-indazol-3-carbaldehído
Ejemplo 144	 CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(((1-((1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio) metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído
Ejemplo 145	 2 CF₃COOH bistrifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-(((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio) metil)quinazolin-4(3H)-ona	6-metilpicolinaldehído
Ejemplo 146	 2 CF₃COOH bistrifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-(((3-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio) metil)quinazolin-4(3H)-ona	3-metilpicolinaldehído

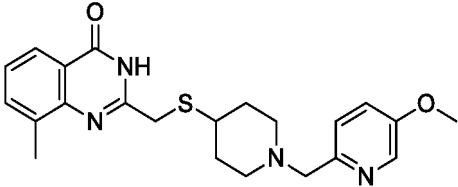
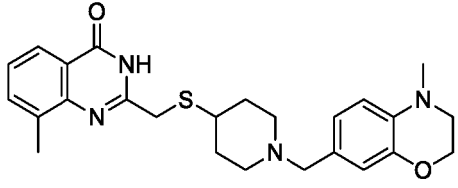
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Aldehído
Ejemplo 147	 CF₃COOH trifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-fenetilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	2-fenilacetaldehído
Ejemplo 148	 CF₃COOH trifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il) tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	1-metil-1H-indazol-5-carbaldehído
Ejemplo 149	 CF₃COOH trifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il) tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído
Ejemplo 150	 CF₃COOH trifluoroacetato de N-(3-((4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1 -il)metil)fenil)acetamida	N-(3-formilfenil)acetamida
Ejemplo 151	 2 CF₃COOH bistrifluoroacetato de 2-(((1-(1H-Pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metil)metil)thio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	1H-pirrol[3,2-c]piridina-3-carbaldehído

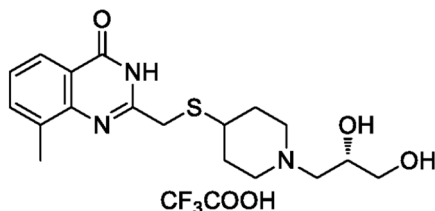
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Aldehído
Ejemplo 152	 CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(((1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)- 8-metilquinazolin-4(3H)-ona	imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído
Ejemplo 153	 CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(((1-(1-Benzil-1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	1-benzil-1H-imidazol-5-carbaldehído
Ejemplo 154	 CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(((1-(1-Benzil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)- 8-metilquinazolin-4(3H)-ona	1-benzil-1H-pirazol-4-carbaldehído
Ejemplo 155	 CF₃COOH trifluoroacetato de 2-(2-((4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio) piperidin-1 - il)metil)fenoxi)acetonitrilo	2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo
Ejemplo 156	 CF₃COOH trifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-(2-oxoindolin-6-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	2-oxoindolina-6-carbaldehído

(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	Aldehído
Ejemplo 157	 2 CF₃COOH bistrifluoroacetato de 2-(((1-((5-Metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	5-metoxipicolinaldehído
Ejemplo 158	 CF₃COOH trifluoroacetato de 8-Metil-2-(((1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazine-7-carbaldehído

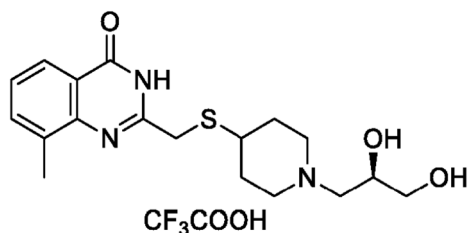
Ejemplo 159: Trifluoroacetato de (S)-2-(((1-(2,3-dihidroxiopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138. La purificación por columna de fase inversa C18 (Biotage, del 40% al 60% de ACN en agua, 0,1% de TFA) dio como resultado la pérdida del grupo protector y dio directamente el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 364,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.22-2.94 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.45-1.99 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H).

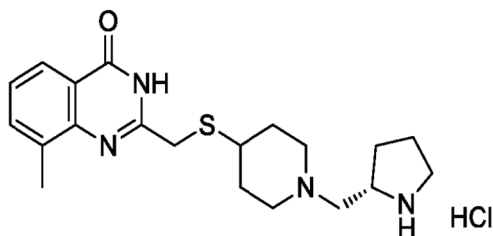
Ejemplo 160: Trifluoroacetato de (R)-2-(((1-(2,3-dihidroxiopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del Ejemplo 13 y (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138. La purificación por columna de fase inversa C18 (Biotage, del 40% al 60% de ACN en agua, TFA al 0,1%) dio como resultado la pérdida del grupo protector y dio directamente el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 364,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 3H), 3.22-2.94 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.45-1.99 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H).

Ejemplo 161: Clorhidrato de (S)-8-metil-2-(((1-(pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-((4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

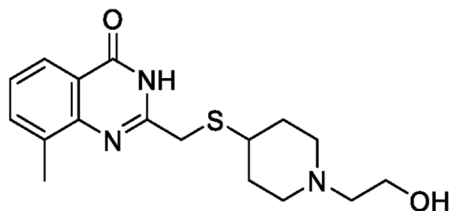
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y 2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138. LCMS: [M+H]⁺ 417,3.

Paso 2: Clorhidrato de (S)-8-metil-2-(((1-(pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 2-((4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 373,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.68 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.56 (t, J=4.8 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (m, 3H), 2.14-1.90 (m, 4H), 1.82 (m, 1H).

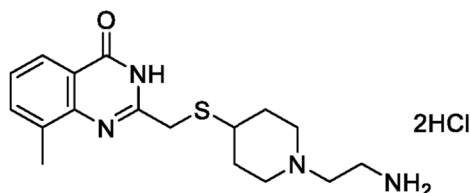
Ejemplo 162: 2-(((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138. La purificación por TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1, v/v) dio como resultado la pérdida del grupo protector y dio directamente el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 334,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.10 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.70 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H).

Ejemplo 163: Diclorhidrato de 2-(((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo

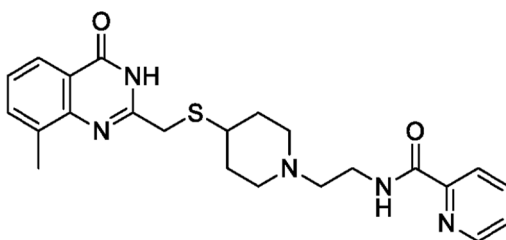
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y (2-oxoetil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138. LCMS: $[M+H]^+$ 433,2

Paso 2: diclorhidrato de 2-(((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)etil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 333,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.58-3.42 (m, 6H), 3.27-3.08 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H).

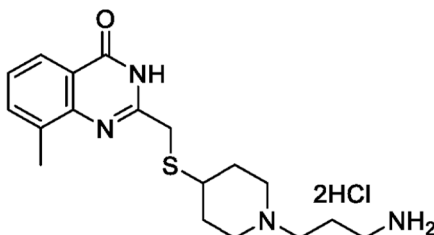
Ejemplo 164: N-(2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)etil)picolinamida



A una solución del compuesto del Ejemplo 163 (40 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq), ácido picolínico (16 mg, 0,13 mmol, 1,1 eq) y DIPEA (47 mg, 0,36 mmol, 3,0 eq) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 se le añadió EDCI (25 mg, 0,13 mmol, 1,1 eq) y HOBT (18 mg, 0,13 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 17%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 438,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.65 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.58 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.69 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H).

Ejemplo 165: Diclorhidrato de 2-(((1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: (3-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo

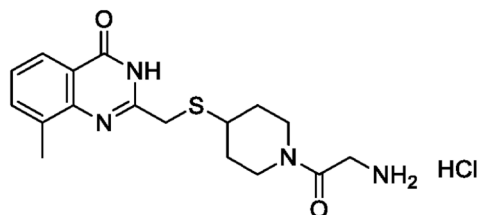
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y (3-oxopropil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 138. LCMS: $[M+H]^+$ 447,2.

Paso 2: Diclorhidrato de 2-(((1-(3-aminopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (3-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)propil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 347,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.97-2.69 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.12-1.99 (m, 4H), 1.76-1.52 (m, 4H).

Ejemplo 166: Clorhidrato de 2-(((1-(3-glicilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: (2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo

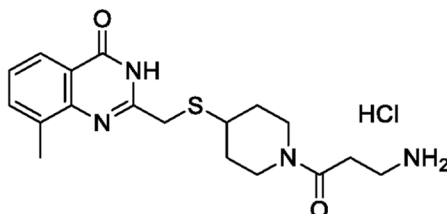
A una solución de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acético (36 mg, 0,20 mmol, 1,1 eq) y DIPEA (72 mg, 0,55 mmol, 3,0 eq) en NMP (5 ml) a TA bajo atmósfera de N₂ se le añadió HATU (105 mg, 0,28 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de añadir el Ejemplo 13 (60 mg, 0,19 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a TA durante la noche y luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 61%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 447,2.

Paso 2: Clorhidrato de 2-(((1-glicilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 347,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.04-3.85 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.02 (t, J=12.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 2H).

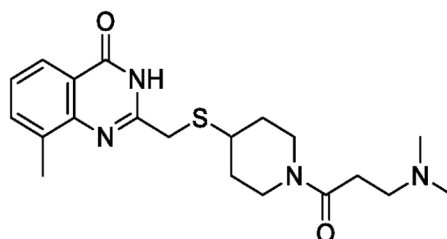
Ejemplo 167: Clorhidrato de 2-(((1-(3-aminopropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 166. LCMS: [M+H]⁺ 361,2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.74 (t, J=12.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 2H).

Ejemplo 168: 2-(((1-(3-(dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metil quinazolin-4(3H)-ona

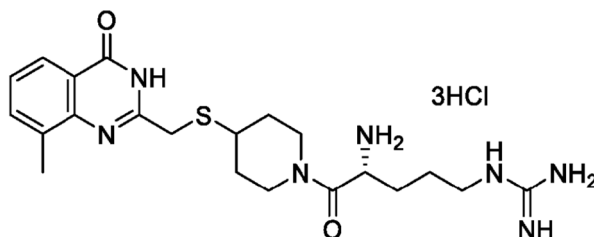


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 167 y formaldehído de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 14. LCMS: [M+H]⁺ 389,2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 5H), 2.88 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.14-1.95 (m, 2H),

1.69-1.47 (m, 2H).

Ejemplo 169: Triclorhidrato de (R)-1-(4-amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil) guanidina



Paso 1: (5-guanidino-1-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

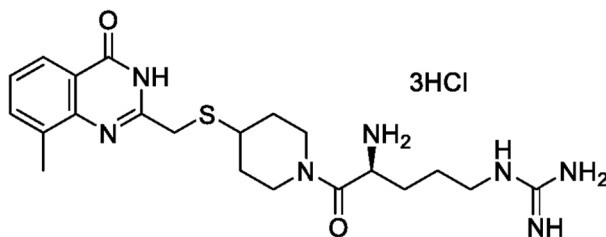
A una solución del compuesto del Ejemplo 13 (100 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq), ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-guanidinopentanoico (93 mg, 0,33 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (213 mg, 1,65 mmol, 5,0 eq) en DMF (4 ml) a TA bajo atmósfera de N₂ se le añadió BOP (146 mg, 0,36 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 52%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 546,3.

Paso 2: Triclorhidrato de (R)-1-(4-amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil) guanidina

El compuesto del título se preparó a partir de (5-guanidino-1-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de (R)-terc-butil de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 446,3;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.42-4.17 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 6H), 3.23-2.96 (m, 1H), 2.66 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.77-1.46 (m, 4H).

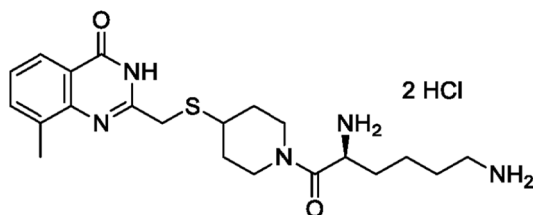
Ejemplo 170: Triclorhidrato de (S)-1-(4-amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil) guanidina



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-guanidinopentanoico de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 169. LCMS: [M+H]⁺ 446,3.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12-8.04 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.42-4.17 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 6H), 3.23-2.96 (m, 1H), 2.66 (br s, 3H), 2.26-2.07 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 4H).

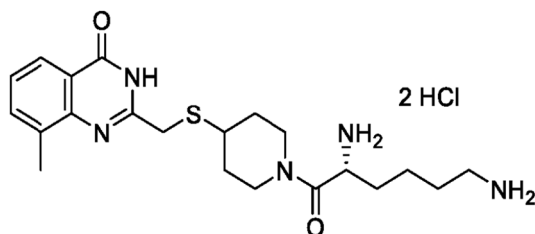
Ejemplo 171: Diclorhidrato de 2-(((1-(L-Lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y ácido (S)-2,6-bis((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 166. LCMS: $[M+H]^+$ 418,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.5 (br s, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.17 (s, 3H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 4.27-4.05 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.03-2.77 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.57-1.27 (m, 6H).

Ejemplo 172: Diclорhidrato de 2-(((1-(D-lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

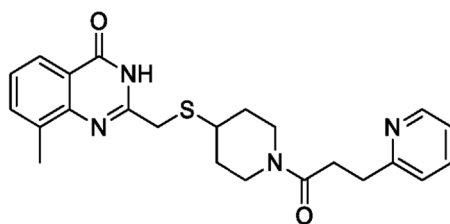


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 13 y ácido (R)-2,6-bis((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 166. LCMS: $[M+H]^+$ 418,2.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=3.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 1H), 4.57-4.11 (m, 3H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.22-2.90 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32-2.09 (m, 2H), 1.96-1.42 (m, 9H);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.5 (br s, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.17 (s, 3H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 4.27-4.05 (m, 1H), 3.91-3.78 (1H, oscurecido por pico de agua), 3.76 (2H, oscurecido por pico de agua), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.03-2.77 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.57-1.27 (m, 6H).

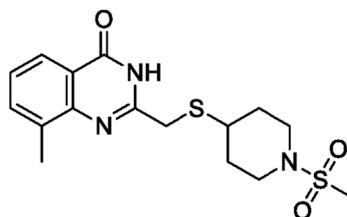
Ejemplo 173: 8-Metil-2-(((1-(3-(piridin-2-il)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución del compuesto del Ejemplo 13 (50 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq), ácido 3-(piridin-2-il)propanoico (23 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (46 mg, 0,46 mmol, 3,0 eq) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se le añadió PyBOP (96 mg, 0,18 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 25%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 423,2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.2 (br s, 1H), 8.52 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.61 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H).

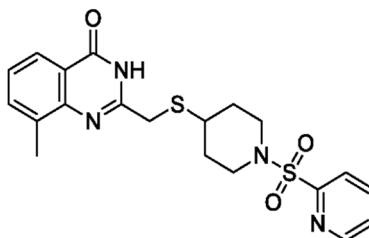
Ejemplo 174: 8-Metil-2-(((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución del Ejemplo 13 (100 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (94 mg, 0,93 mmol, 3,0 eq) en DCM (5 ml) a TA bajo una atmósfera de N₂ se le añadió MsCl (42 mg, 0,37 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 15:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 11%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 368,2;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (d, J=11.8 Hz, 2H), 2.99-2.79 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H).

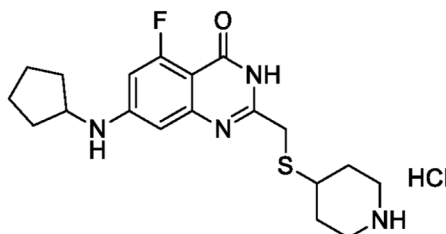
Ejemplo 175: 8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución del Ejemplo 13 (50 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (47 mg, 0,47 mmol, 3,0 eq) en DMF (3 ml) a TA bajo atmósfera de N₂ se le añadió clorhidrato de cloruro de piridin-2-sulfonilo (41 mg, 0,23 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 15:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 18%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 431,1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H).

Ejemplo 176: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

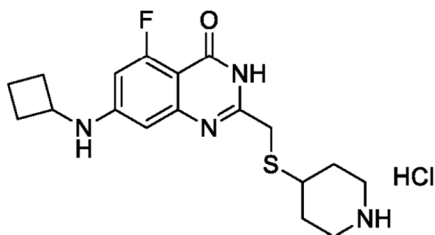
A una solución de Int-B2 (44 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) e Int-A37 (50 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq) en THF (4 ml) se le añadió NaOH 1 M (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para dar el compuesto del título (25 mg, 31%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 477,2.

Paso 2: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 377,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.51 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 177: Clorhidrato de 7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de Int-A38 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 176, paso 1. LCMS: $[M+H]^+$ 463,2.

Paso 2: Clorhidrato de 7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(((7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 363,2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H).

La Tabla 8 enumera los datos analíticos de los Ejemplos.

Tabla 8

Ejemplo	Datos Analíticos
Ejemplo 2	LCMS: [M+H] ⁺ 291.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.1 (s, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.95 (dt, <i>J</i> = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.37 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 2.92 (tt, <i>J</i> = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H).
Ejemplo 3	LCMS: [M+H] ⁺ 291.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.88 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 3.93 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 18.4, 8.0 Hz, 2H).
Ejemplo 4	LCMS: [M+H] ⁺ 307.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.80 (br s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H).
Ejemplo 5	LCMS: [M+H] ⁺ 311.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.6 (br s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H).
Ejemplo 6	LCMS: [M+H] ⁺ 307.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.3 (br s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H).
Ejemplo 7	LCMS: [M+H] ⁺ 305.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.2 (br s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.00 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (m, 2H).
Ejemplo 8	LCMS: [M+H] ⁺ 309.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.41 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.0 Hz, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H).

(continuación)

Ejemplo	Datos Analíticos
5	Ejemplo 9 LCMS: [M+H] ⁺ 291.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.1 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 12.0, 3.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.37 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 4H), 1.91 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H).
10	Ejemplo 10 LCMS: [M+H] ⁺ 367.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.80 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.28 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H).
15	Ejemplo 11 LCMS: [M+H] ⁺ 367.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 6H), 4.11 (s, 2H), 3.93 (dt, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.74- 1.60 (m, 2H).
20	Ejemplo 29 LCMS: [M+H] ⁺ 369.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.3 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.29 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (dt, J = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 1.86 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H).
25	Ejemplo 30 LCMS: [M+H] ⁺ 295.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.4 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 2H), 3.80 (dt, J = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.37 - 3.26 (m, 2H), 3.06 (tt, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H).
30	Ejemplo 31 LCMS: [M+H] ⁺ 307.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.2 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.30 - 3.00 (m, 2H), 3.05 (td, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H).
35	Ejemplo 32 LCMS: [M+H] ⁺ 304.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 14.1 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 15.2, 3.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 15.2, 3.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 16.4, 9.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.76 (m, 4H).
40	Ejemplo 33 LCMS: [M+H] ⁺ 309.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.5 (s, 1H), 8.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.38 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.94 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H).
45	Ejemplo 34 LCMS: [M+H] ⁺ 325.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.37 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H).
50	Ejemplo 35 LCMS: [M+H] ⁺ 359.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.8 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.57 - 3.30 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 - 1.94 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H).
55	Ejemplo 36 LCMS: [M+H] ⁺ 278.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.6 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.07 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.45 (q, J = 12.0, 11.0 Hz, 2H).
60	

(continuación)

	Ejemplo	Datos Analíticos
5	Ejemplo 37	LCMS: [M+H] ⁺ 278.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 1.97 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H).
10	Ejemplo 38	LCMS: [M+H] ⁺ 367.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H).
15	Ejemplo 39	LCMS: [M+H] ⁺ 263.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.60 (s, 3H).
20	Ejemplo 40	LCMS: [M+H] ⁺ 278.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.46 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 2H).
25	Ejemplo 41	LCMS: [M+H] ⁺ 292.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.41 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H).
30	Ejemplo 42	LCMS: [M+H] ⁺ 292.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H).
35	Ejemplo 43	LCMS: [M+H] ⁺ 278.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H).
40	Ejemplo 44	LCMS: [M+H] ⁺ 325.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H).
45	Ejemplo 45	LCMS: [M+H] ⁺ 313.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.6 (s, 1H), 8.02 - 7.84 (m, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H).
50	Ejemplo 81	LCMS: [M+H] ⁺ 369.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 7.04 - 6.85 (m, 2H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (q, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.08 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.46 (q, <i>J</i> = 11.6, 10.0 Hz, 2H).
55	Ejemplo 82	LCMS: [M+H] ⁺ 398.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 4H), 3.89 (dt, <i>J</i> = 11.6, 4.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H).
60	Ejemplo 83	LCMS: [M+H] ⁺ 398.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 2H).
65	Ejemplo 84	LCMS: [M+H] ⁺ 398.2;

(continuación)

Ejemplo	Datos Analíticos
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 7H), 3.31 (m, 2H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H).
10	Ejemplo 85 LCMS: [M+H] ⁺ 370.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.1 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H).
15	Ejemplo 86 LCMS: [M+H] ⁺ 369.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 3.90 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 1.96 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H).
20	Ejemplo 87 LCMS: [M+H] ⁺ 370.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.0 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H).
25	Ejemplo 88 LCMS: [M+H] ⁺ 372.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H).
30	Ejemplo 89 LCMS: [M+H] ⁺ 375.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H).
35	Ejemplo 90 LCMS: [M+H] ⁺ 383.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 2H).
40	Ejemplo 91 LCMS: [M+H] ⁺ 383.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.9 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H).
45	Ejemplo 92 LCMS: [M+H] ⁺ 383.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.0 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H).
50	Ejemplo 109 LCMS: [M+H] ⁺ 320.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.8 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.81 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.02 - 2.99 (m, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 2H).
60	Ejemplo 110 LCMS: [M+H] ⁺ 306.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H).

(continuación)

Ejemplo	Datos Analíticos
5	Ejemplo 111 LCMS: [M+H] ⁺ 362.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.9 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.14 (m, 5H).
10	Ejemplo 112 LCMS: [M+H] ⁺ 375.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.9 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 5H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.44 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H).
15	Ejemplo 113 LCMS: [M+H] ⁺ 389.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.30 - 2.99 (m, 10H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 2H).
20	Ejemplo 114 LCMS: [M+H] ⁺ 376.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 6.56 - 6.54 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 4H), 1.49 - 1.36 (m, 4H).
25	Ejemplo 115 LCMS: [M+H] ⁺ 360.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.00 - 3.07 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.49 (m, 4H).
30	Ejemplo 116 LCMS: [M+H] ⁺ 334.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).
35	Ejemplo 117 LCMS: [M+H] ⁺ 383.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (dt, <i>J</i> = 11.6, 3.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.25 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H).
40	Ejemplo 118 LCMS: [M+H] ⁺ 383.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.83 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.22 - 3.30 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H).
45	Ejemplo 119 LCMS: [M+H] ⁺ 382.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 4H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.81 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.95 - 3.05 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.35 - 1.47 (m, 2H).
50	Ejemplo 120 LCMS: [M+H] ⁺ 396.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 1H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.20 - 3.27 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 1.34 - 1.40 (m, 2H).
55	Ejemplo 121 LCMS: [M+H] ⁺ 362.1;
60	
65	

(continuación)

Ejemplo	Datos Analíticos
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.81 (dt, <i>J</i> = 7.6, 5.6 Hz, 3H), 3.74 (td, <i>J</i> = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 3H), 3.30 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.22 (dq, <i>J</i> = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.80 (dd, <i>J</i> = 16.0, 12.6 Hz, 1H), 1.44 (qd, <i>J</i> = 10.9, 4.2 Hz, 2H).
10	Ejemplo 122 LCMS: [M+H] ⁺ 346.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 13.2, 9.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H)
15	Ejemplo 123 LCMS: [M+H] ⁺ 383.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (br s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> = 4.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.24 - 3.31 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H).
20	Ejemplo 124 LCMS: [M+H] ⁺ 332.1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.7 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.43 (br s, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 0.78 - 0.74 (m, 2H), 0.44 - 0.40 (m, 2H).
25	Ejemplo 125 LCMS: [M+H] ⁺ 388.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.43 (td, <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.44 (m, 6H), 1.27 - 1.21 (m, 1H).
30	Ejemplo 139 LCMS: [M+H] ⁺ 437.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.51 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.99 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.73 (m, 2H).
35	Ejemplo 140 LCMS: [M+H] ⁺ 423.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H).
40	Ejemplo 141 LCMS: [M+H] ⁺ 405.2; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H).
45	Ejemplo 142 LCMS: [M+H] ⁺ 370.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.4 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.50 (3H, obscured by solvent peak), 2.24 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H).
50	Ejemplo 143 LCMS: [M+H] ⁺ 434.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).
55	Ejemplo 144 LCMS: [M+H] ⁺ 398.2;
60	
65	

(continuación)

Ejemplo	Datos Analíticos
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.3 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.56 (m, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.50 (3H, obscured by solvent peak), 2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 2H).
10	Ejemplo 145 LCMS: [M+H] ⁺ 395.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.19 (m, 3H), 2.58 (s, 6H), 2.38 - 2.34 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H).
15	Ejemplo 146 LCMS: [M+H] ⁺ 395.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.24 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 2H).
20	Ejemplo 147 LCMS: [M+H] ⁺ 394.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.43 - 2.39 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H).
25	Ejemplo 148 LCMS: [M+H] ⁺ 434.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.06 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H).
30	Ejemplo 149 LCMS: [M+H] ⁺ 384.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.23 (m, 2H), 3.04 - 2.89 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 2H).
35	Ejemplo 150 LCMS: [M+H] ⁺ 437.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.09 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 2H).
40	Ejemplo 151 LCMS: [M+H] ⁺ 420.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.38 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 - 3.36 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).
45	Ejemplo 152 LCMS: [M+H] ⁺ 420.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 3H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 3.31 (4H, obscured by solvent peak), 3.18 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 2H).
50	Ejemplo 153 LCMS: [M+H] ⁺ 460.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 6H), 5.55 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.31 (2H obscured by solvent peak), 3.13 - 3.04 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H).
55	Ejemplo 154 LCMS: [M+H] ⁺ 460.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.31 (2H, obscured by solvent peak), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).
60	Ejemplo 155 LCMS: [M+H] ⁺ 435.2;

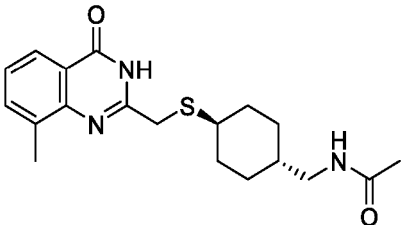
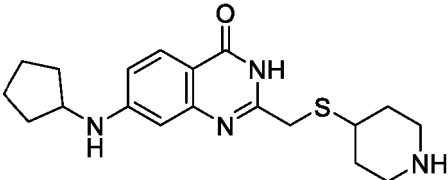
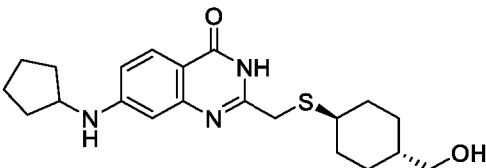
65

(continuación)

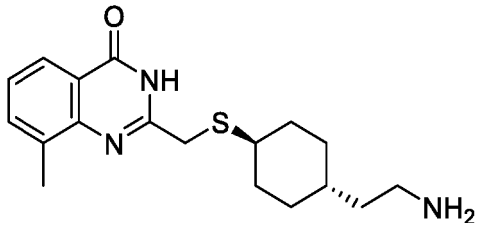
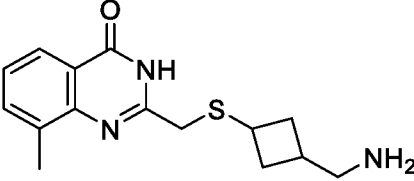
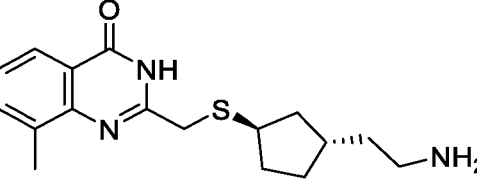
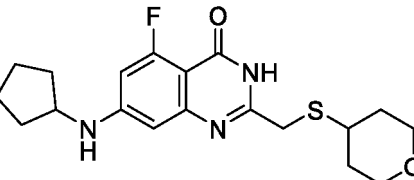
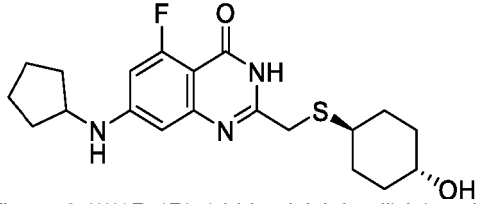
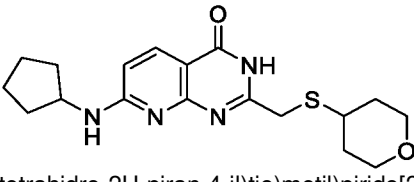
Ejemplo	Datos Analíticos
5	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H).
10	Ejemplo 156 LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.77 (m, 2H). Note: 3H obscured by water and/or solvent peak.
15	Ejemplo 157 LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.22 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H).
20	Ejemplo 158 LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.56 (m, 1H), 4.25 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 4H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.78 - 1.75 (m, 2H).

En la Tabla 9 se proporcionan compuestos de ejemplos adicionales de la invención preparados mediante los métodos descritos en la presente.

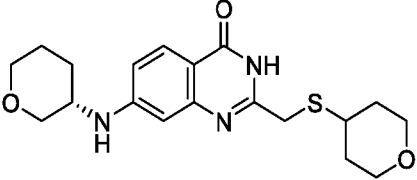
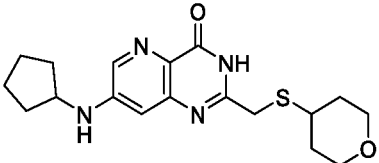
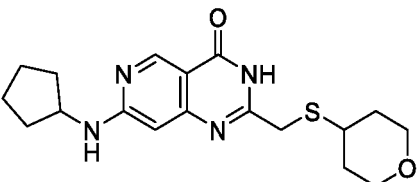
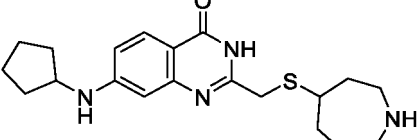
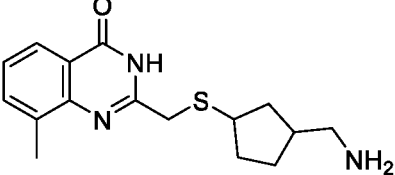
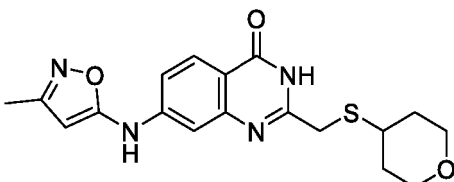
Tabla 9

Ejemplo	Nombre y estructura	LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
35		
40	 N-(((trans)-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil) acetamida	360.2
45		
50	 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	359.2
55		
60	 7-(ciclopentilamino)-2-(((1R,4R)-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	388.2
65		

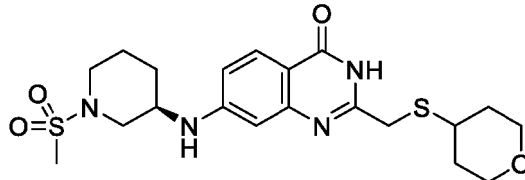
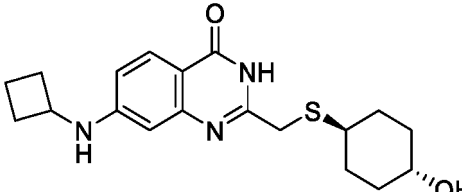
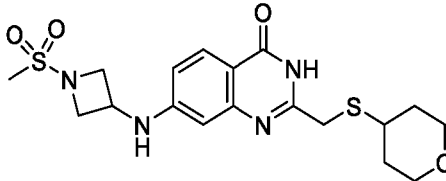
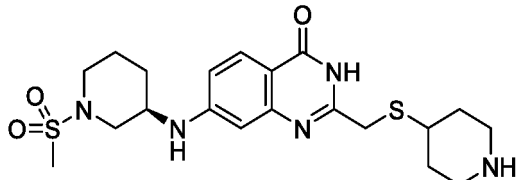
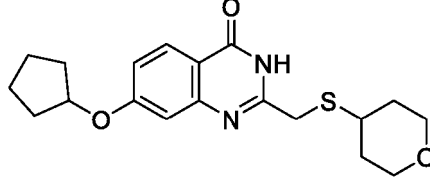
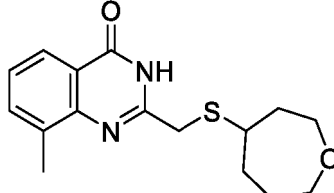
(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	LCMS: [M+H] ⁺
Ejemplo 181	 2-((((trans)-4-(2-aminoetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	332.2
Ejemplo 182	 2-(((3-(aminometil)ciclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	290.1
Ejemplo 183	 2-((((trans)-3-(2-aminoetil)ciclopentil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	318.1
Ejemplo 184	 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	378.2
Ejemplo 185	 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	392.2
Ejemplo 186	 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	361.2

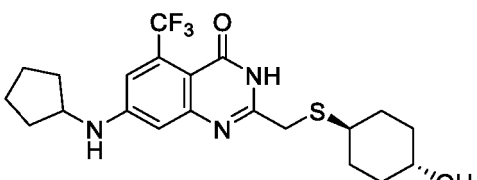
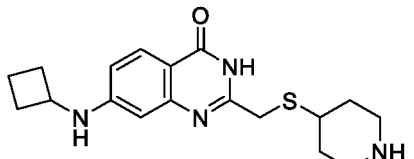
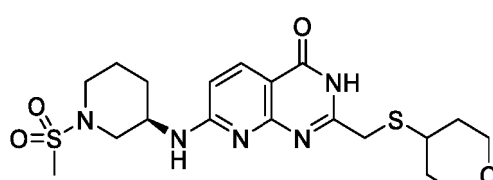
(continuación)

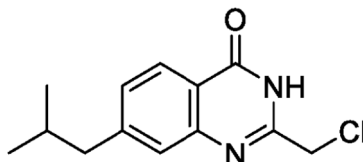
Ejemplo	Nombre y estructura	LCMS: [M+H] ⁺
Ejemplo 187	 (S)-7-((tetrahydro-2H-piran-3-yl)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)quinazolin-4(3H)-ona	376.2
Ejemplo 188	 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona	361.2
Ejemplo 189	 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	361.2
Ejemplo 190	 2-((azepan-4-iltio)methyl)-7-(ciclopentilamino)quinazolin-4(3H)-ona	373.2
Ejemplo 191	 2-(((3-(aminometil)ciclopentil)thio)methyl)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	304.1
Ejemplo 192	 7-((3-metilisoxazol-5-yl)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)quinazolin-4(3H)-ona	373.2

(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	LCMS: [M+H] ⁺
Ejemplo 193	 (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	453.2
Ejemplo 194	 7-(ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona	360.2
Ejemplo 195	 7-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	425.1
Ejemplo 196	 (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	452.2
Ejemplo 197	 7-(ciclopentiloxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	361.1
Ejemplo 198	 8-metil-2-((oxepan-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	305.1

(continuación)

Ejemplo	Nombre y estructura	LCMS: [M+H] ⁺
Ejemplo 199	 7-(ciclopentilamino)-2-((((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-5-(trifluorometil) quinazolin-4(3H)-ona	442.1
Ejemplo 200	 7-(ciclobutilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	345.2
Ejemplo 201	 (R)-7-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	454.1

Int-A39: 2-(Clorometil)-7-isobutilquinazolin-4(3H)-ona*Paso 1: ácido 2-amino-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoico*

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-benzoico (500 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano/agua (4:1, 20 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (548 mg, 3,01 mmol, 1,3 eq), Pd(dppf)Cl₂ (169 mg, 0,23 mmol, 0,1 eq) y carbonato de potasio (640 mg, 4,63 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 100° C durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (400 mg, 90%) como un aceite marrón. LCMS: [M+H]⁺ 192,2.

Paso 2: 2-amino-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoato de metilo

Preparado a partir de ácido 2-amino-4-(2-metilprop-1-en-1-il) benzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 206,2.

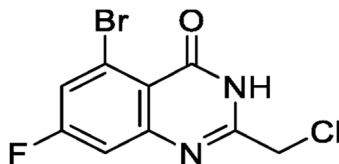
Paso 3: 2-amino-4-isobutilbenzoato de metilo

Se agitó una solución de 2-amino-4-(2-metilprop-1-enil) benzoato de metilo (200 mg, 0,97 mmol) y Pt/C (10% húmedo, 20 mg) en EtOAc (20 ml) a TA bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 99%) como un aceite incoloro. LCMS: [M+H]⁺ 208,2.

Paso 4: 2-(clorometil)-7-isobutilquinazolin-4(3H)-ona

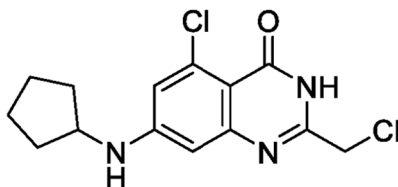
Preparado a partir de 2-amino-4-isobutilbenzoato de metilo y cloroacetonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 251,1.

Int-A40: 5-Bromo-2-(clorometil)-7-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de 3-bromo-5-fluoroanilina de acuerdo con el método descrito para Int-A20. LCMS: $[M+H]^+$ 290,9;
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H).

Int-A41: 5-cloro-2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo

Preparado a partir de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).

Paso 2: 2-cloro-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 7,48 mmol, 1,0 eq) y ciclopentanoamina (0,76 g, 8,97 mmol, 1,2 eq) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N_2 se le añadieron Cs_2CO_3 (4,87 g, 15,0 mmol, 2,0 eq), BINAP (931 mg, 1,5 mmol, 0,2 eq) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (168 mg, 0,75 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 98%) como un aceite incoloro. LCMS: $[M+H]^+$ 272,1.

Paso 3: 2-cloro-4-(ciclopentilamino)-6-((2,4-dimetoxibencil)amino)benzoato de metilo

A una solución de 2-cloro-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 7,36 mmol, 1,0 eq) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (3,69 g, 22,1 mmol, 3,0 eq) en NMP (30 ml) en atmósfera de N_2 se le añadió K_2CO_3 (2,03 g, 14,7 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (90 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 8:1 a 5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 56%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 419,1.

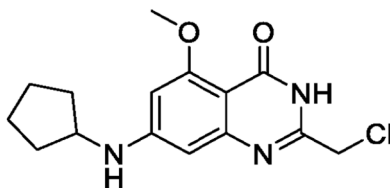
Paso 4: 2-amino-6-cloro-4-(ciclopentilamino)benzoato de metilo

A una solución de 2-cloro-4-(ciclopentilamino)-6-((2,4-dimetoxibencil)amino)benzoato de metilo (1,6 g, 3,82 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 59%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 269,1.

Paso 5: 5-cloro-2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-6-cloro-4-(ciclopentilamino)benzoato de metilo y cloroacetonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 312,1.

Int-A42: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo de acuerdo con el método descrito para Int-A41, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 398,0.

Paso 2: Ácido 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metoxibenzoico

A una solución de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo (3,98 g, 9,99 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) y NMP (20 ml) se le añadió NaH (suspensión al 60% p/p en aceite, 2,0 g, 50,0 mmol, 5,0 eq.) y la mezcla se calentó a 120° C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se ajustó a pH 4 con HCl 6 M y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,4 g, 35%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 396,0.

Paso 3: 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metoxibenzoato de metilo

Preparado a partir de ácido 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metoxibenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20 paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 410,1.

Paso 4: 4-(ciclopentilamino)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metoxibenzoato de metilo (820 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) y ciclopentanamina (255 mg, 3,0 mmol, 1,5 eq) en tolueno (15 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Cs₂CO₃ (1,95 g, 6,0 mmol, 3,0 eq), Xantphos (231 mg, 0,4 mmol, 0,2 eq) y Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,20 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 7:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (680 mg, 82%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 415,2.

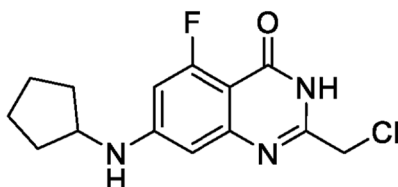
Paso 5: 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-metoxi-benzoato de metilo

Preparado a partir de 4-(ciclopentilamino)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metoxibenzoato de metilo de acuerdo con el método descrito para Int-A41, paso 4. LCMS: $[M+H]^+$ 265,2.

Paso 6: 2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-metoxi-benzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 308,1.

Int-A43: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoato de metilo

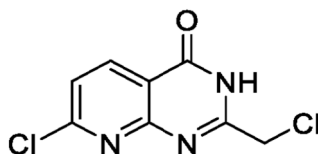
Preparado a partir de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo de acuerdo con el método descrito para Int 39, pasos 2, 3 y 4. LCMS: $[M+H]^+$ 253,1.

Paso 2: 2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-4-(ciclopentilamino)-6-fluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo

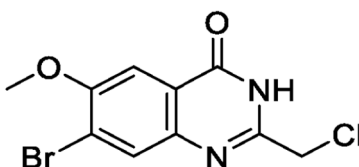
con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 296,1.

Int-A44: 7-cloro-2-(clorometil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



Una solución de 2-amino-6-cloro-piridin-3-carboxamida (500 mg, 2,91 mmol, 1,0 eq) en 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (5 ml) se calentó a 120° C bajo una atmósfera de N₂ durante 3 h. Luego, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc/éter de petróleo (1:3, 20 ml), luego se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (450 mg, ~50% de pureza, 33%) como un sólido marrón, que se usó sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ 230,0.

Int-A45: 7-Bromo-2-(clorometil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona



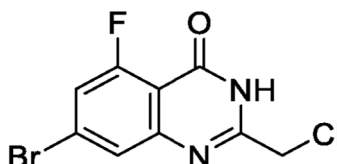
Paso 1: 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoato de etilo

Preparado a partir de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO2014128655.

Paso 2: 7-bromo-2-(clorometil)-6-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-4-bromo-5-metoxibenzoato de etilo y cloroacetonitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 303,0.

Int-A46: 7-bromo-2-(clorometil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



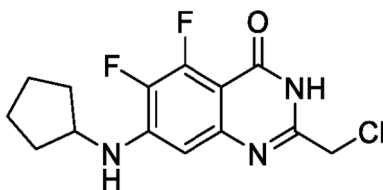
Paso 1: 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo

Preparado a partir de 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo y (2,4-dimetoxifenil)metanamina de acuerdo con el método descrito para Int-A41, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 398,0.

Paso 2: 7-bromo-2-(clorometil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Se calentó una mezcla de 4-bromo-2-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]-6-fluorobenzoato de metilo (100 g, 251 mmol, 1,0 eq), 2-cloroacetonitrilo (47,7 ml, 753 mmol, 3,0 eq) y una solución de HCl 4 M en dioxano (300 ml) a 100° C durante la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido recogido se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 50:1 a 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (84 g, >100%) como un sólido de color amarillo claro, que se usó en pasos posteriores sin purificación adicional. LCMS: $[M+H]^+$ 290,9.

Int-A47: 2-(Clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 6-amino-2,3,4-trifluorobenzoato de metilo

Preparado a partir de 3,4,5-trifluoroanilina de acuerdo con el método descrito para Int-A20, pasos 1, 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 206,0.

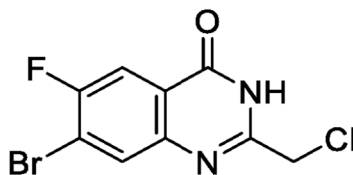
Paso 2: 6-amino-4-(ciclopentilamino)-2,3-difluorobenzoato de metilo

Se calentó una mezcla de 6-amino-2,3,4-trifluoro-benzoato de metilo (2,05 g, 9,99 mmol, 1,0 eq), ciclopentanamina (1,18 ml, 12,0 mmol) y K_2CO_3 (1,38 g, 9,99 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (20 ml) a 55° C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (20 ml x 3) y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de fase inversa C18 (Biotage, del 40% al 80% de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 41%) como un sólido verde pálido. LCMS: $[M+H]^+$ 271,1.

Paso 3: 2-(clorometil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 6-amino-4-(ciclopentilamino)-2,3-difluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 314,1.

Int-A48: 7-bromo-2-(clorometil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo

Preparado a partir de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20, paso 3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

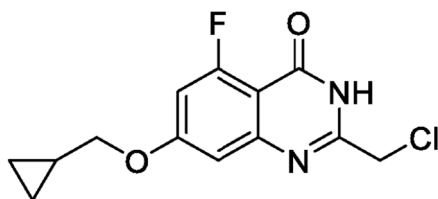
Paso 2: 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (2,0 g, 7,19 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió NH_4Cl (1,15 g, 21,6 mmol, 3,0 eq) y zinc (1,41 g, 21,6 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se calentó a 40° C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 22%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 248,0.

Paso 3: 7-bromo-2-(clorometil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 291,0.

Int-A49: 2-(clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



5

10 *Paso 1: 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo*

15 A una solución de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo (50 g, 126 mmol, 1,0 eq; ver Int-A42, paso 1) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (150 ml) se le añadió NaOH (12,6 g, 314 mmol, 3,0 eq), Pd₂(dba)₃ (2,3 g, 2,51 mmol, 0,01 eq) y t-BuXphos (1,06 g, 2,51 mmol, 0,01 eq) y la mezcla se calentó a 90° C en atmósfera de N₂ durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH 5 con HCl 0,5 M y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (25 g, 48%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 336,1.

20 *Paso 2: 4-(ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo*

25 A una solución de 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (3,2 g, 8,11 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) se le añadió bromometilciclopropano (1,31 g, 9,73 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (2,24 g, 16,2 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 80° C durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 76%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 390,2.

30 *Paso 3: 2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoato de metilo*

35 A una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo (1,6 g, 4,11 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (8,0 ml) se le añadió TFA (4,0 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 20/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, 91%) como un sólido marrón. LCMS: [M+H]⁺ 240,1.

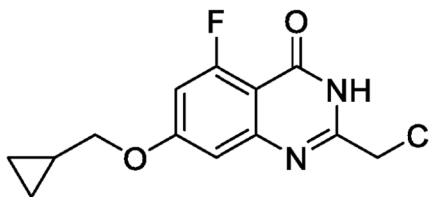
40 *Paso 4: 2-(clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona*

Preparado a partir de 2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: [M+H]⁺ 283,1.

40

Síntesis alternativa de Int-A49: 2-(clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

45



50

Paso 1: 4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo

55 Se calentó una mezcla de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo, cuya preparación se describe en el Ejemplo 333, Paso 4 (180 g, 957 mmol), (bromometil)ciclopropano (102 ml, 1,05 mol) y K₂CO₃ (330 g, 2,39 mol) en DMSO (1 l) a 80° C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (5 l) y se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (800 ml), salmuera (800 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (214 g, 92%) como un aceite marrón. LCMS: [M+H]⁺ 243,1.

60 *Paso 2: 4-(ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo*

65 Se calentó una mezcla de 4-(ciclopropilmetoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo (214 g, 881 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (139 ml, 926 mmol) y K₂CO₃ (243 g, 1,76 mol) en NMP (1 l) a 80° C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (5 l) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (800 ml). La torta del filtro se disolvió en DCM (2,5 l) y se lavó con salmuera (800 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se

concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (343 g, 99%) como un sólido blanquecino. LCMS: $[M+Na]^+$ 412,1.

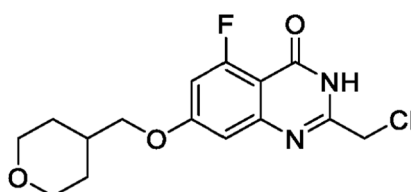
Paso 3: 2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo (1,6 g, 4,11 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (8,0 ml) se le añadió TFA (4,0 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 20/1, v/v) para dar el compuesto del título (0,9 g, 91%) como un sólido marrón. LCMS: $[M+H]^+$ 240,1.

Paso 4: 2-(clorometil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-4-(ciclopropilmetoxi)-6-fluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 283,1.

Int-A50: 2-(clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



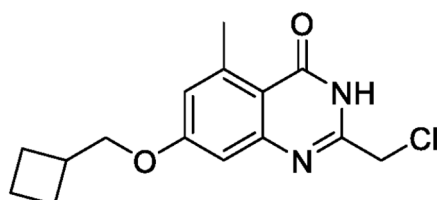
Paso 1: 2-amino-6-fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi) benzoato de metilo

Preparado a partir de 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano de acuerdo con el método descrito para Int-A49, pasos 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 284,1.

Paso 2: 2-(clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-6-fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 327,1.

Int-A51: 2-(clorometil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo

Preparado a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico de acuerdo con el método descrito para Int-A20 paso 3.

Paso 2: 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilbenzoato de metilo

Preparado a partir de 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo y (2,4-dimetoxifenil)metanamina de acuerdo con el método descrito para Int-A41, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 394,1.

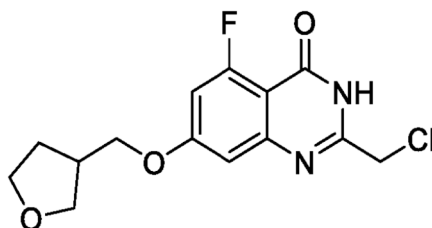
Paso 3: 2-amino-4-(ciclobutilmetoxi)-6-metilbenzoato de metilo

Preparado a partir de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-metilbenzoato de metilo y (bromometil)ciclobutano de acuerdo con el método descrito para Int-A49, pasos 1, 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 250,1.

Paso 4: 2-(clorometil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-metilquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-4-(ciclobutilmetoxi)-6-metilbenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 293,1.

Int-A52: 2-(clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: metanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo

Preparado a partir de (tetrahidrofuran-3-il)metanol de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1 y usado directamente en el paso siguiente.

Paso 2: 2-amino-6-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzoato de metilo

Preparado a partir de 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo y metanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo de acuerdo con el método descrito para Int-A47, pasos 2 y 3. LCMS: $[M+H]^+$ 270.1.

Paso 3: 2-(clorometil)-5-fluoro-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-amino-6-fluoro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 313,0.

Int-A53: 2-(clorometil)-5-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4(3H)-ona



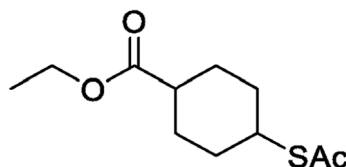
Paso 1: 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 4-bromo-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo (50,0 g, 125 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y agua (150 ml) se le añadió KOH (14,1 g, 251,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,15 g, 1,26 mmol) y t-BuXphos (1,06 g, 2,51 mmol) y la mezcla se calentó a 90° C en atmósfera de N_2 durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 5:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (29,0 g, 55%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 336,0.

Paso 2: 2-(clorometil)-5-fluoro-7-hidroxiquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 229,0.

Int-B14: 4-(acetiltio) ciclohexano-1-carboxilato de etilo

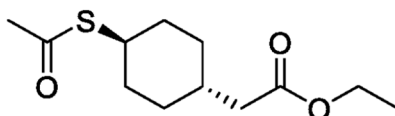


Preparado a partir de 4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, pasos 1 y 2 y obtenido como una mezcla 2:1 de isómeros cis y trans.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 4.10-4.02 (m, 2H), 3.70 (m, 0.67H), 3.31 (m, 0.33H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.20-1.17 (m, 3H).

Int-B15: 2-(trans-4-(acetiltio)ciclohexil)acetato de etilo

5



Paso 1: 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)acetato de etilo

10 Preparado a partir de 2-(4-hidroxifenil)acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO2006/044524.

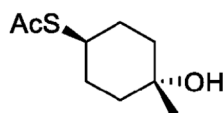
Paso 2: 2-(trans-4-(acetiltio)ciclohexil)acetato de etilo

15 Preparado a partir de 2-(cis-4-hidroxiciclohexil)acetato de etilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1 y 2.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.13-1.03 (m, 2H)

20 **Int-B16:** Etanotioato de S-((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexilo)

25



Paso 1: Metanosulfonato de (trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexilo

30 Preparado a partir de (cis)-1-metilciclohexano-1,4-diol de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.60-4.49 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.09 (s, 3H). Ona señal (OH) no observada.

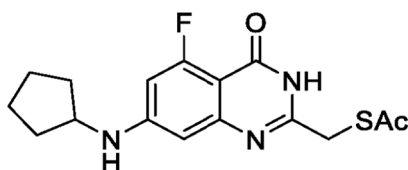
Paso 2: Etanotioato de S-((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexilo)

35

Preparado a partir de metanosulfonato de (trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.60-3.50 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.08 (s, 3H). Ona señal (OH) no observada.

40 **Int-C12:** Etanotioato de S-((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)

45

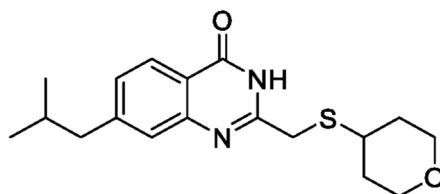


Preparado a partir de Int-A41 y KSAc de acuerdo con el método descrito para Int-C1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,1.

50

Ejemplo 202: 7-isobutil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

55



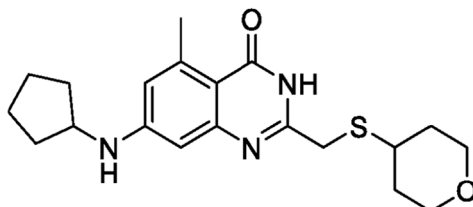
60

A una solución de Int-A39 (100 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq) e Int-B1 (64 mg, 0,40 mmol, 1,0 eq) en THF (2 ml) se le añadió NaOH 2M (0,8 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de N_2 a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 34%) como un sólido amarillo. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333,2;

65

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.60 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 6H).

5 Ejemplo 203: 7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



15 Paso 1: 5-Bromo-7-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de Int-A40 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 373,0.

20 Paso 2: 7-fluoro-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

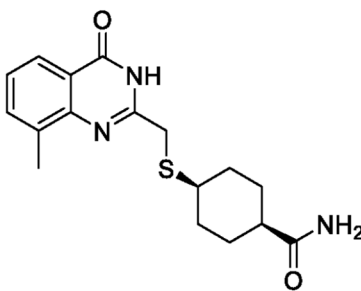
A una solución de 5-bromo-7-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (373 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (376 mg, 3,0 mmol, 3,0 eq) en dioxano/agua (10:1, 22 ml) bajo atmósfera de N₂ se le añadió K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq) y PdCl₂(dppf) (82 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100° C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 100:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 75%) como un sólido rosa. LCMS: [M+H]⁺ 309,1.

30 Paso 3: 7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 7-fluoro-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y ciclopentanamina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 126. LCMS: [M+H]⁺ 374,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.42 (t, J=10.4 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 4H).

40 Ejemplo 204: cis-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida



45 Paso 1: Ácido 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico

Preparado a partir de Int-A1 e Int-B14 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. Esta reacción de acoplamiento prosiguió con la hidrólisis concomitante del éster para dar directamente el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 333,1.

Paso 2: Ácido cis-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico y ácido trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico

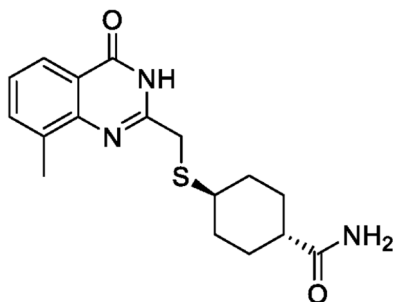
El ácido 4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, columna de 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el isómero trans como el primer isómero en eluir, LCMS: [M+H]⁺ 333,1 y el isómero cis como el segundo isómero en eluir, LCMS: [M+H]⁺ 333,1

Paso 3: *cis*-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida

Preparado a partir de ácido *cis*-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico y NH₄Cl de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 77, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 332,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 6H), 1.66-1.56 (m, 2H).

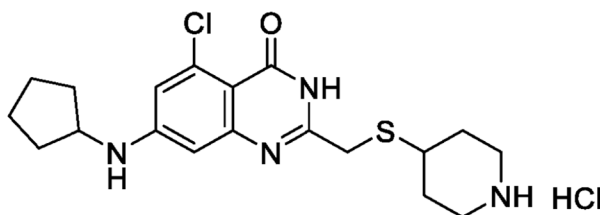
Ejemplo 205: trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida



Preparado a partir de ácido *trans*-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico y NH₄Cl de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 77, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 332,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 3H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H).

Ejemplo 206: Clorhidrato de 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((5-cloro-7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

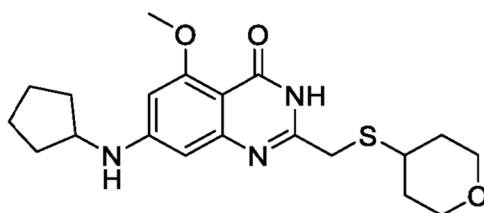
Preparado a partir de Int-A41 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 493,2.

Paso 2: Clorhidrato de 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 4-(((5-cloro-7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 393,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 2H).

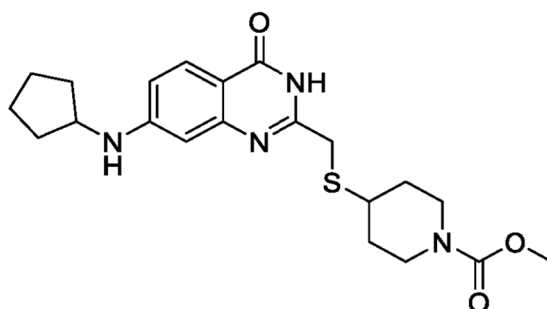
Ejemplo 207: 7-(ciclopentilamino)-5-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de Int-A42 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 390,1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (s, 1H), 6.52 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.87-3.76 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 4H).

Ejemplo 208: 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de metilo



Paso 1: 4-(((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A9 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 394,1.

Paso 2: 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 4-(((7-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y ciclopentanamina de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 126. LCMS: [M+H]⁺ 459,2.

Paso 3: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

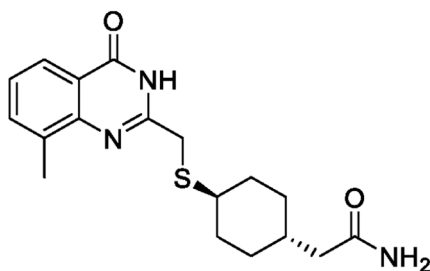
Preparado a partir de 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, paso 2 LCMS: [M+H]⁺ 359,2.

Paso 4: 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de metilo

A una solución de clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (110 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq) en NMP (4 ml) se le añadió K₂CO₃ (85 mg, 0,61 mmol, 2,2 eq) seguido de carboncloridato de metilo (32 mg, 0,33 mmol, 1,2 eq) gota a gota y la mezcla se calentó a 40° C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 4%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 417,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.05-2.94 (m, 3H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 209: 2-((trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida



Paso 1: ácido 2-(trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acético

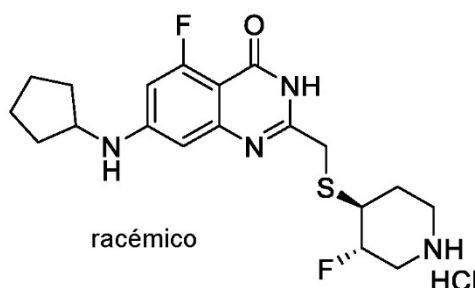
Preparado a partir de Int-A1 e Int-B15 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. Esta reacción de acoplamiento prosiguió con la hidrólisis concomitante del éster para dar directamente el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 347,1.

Paso 2: 2-((trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida

Preparado a partir de ácido 2-(trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acético y NH₄Cl de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 77, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 346,2;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.50 (3H, oscurecido por pico de solvente), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.89 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 2H).

Ejemplo 210: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con la bibliografía WO2011036576.

Paso 2: cis-3-fluoro-4-((metilsulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int B3, paso 1. LCMS: [M+H]⁺ 298,1.

Paso 3: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

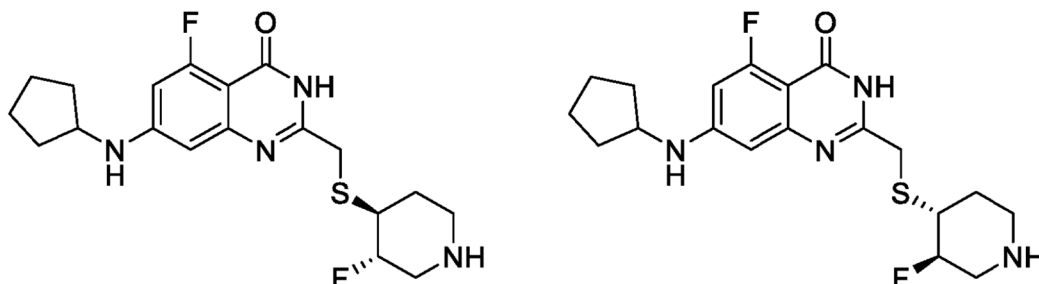
A una solución de Int-C12 (100 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq) y cis-3-fluoro-4-((metilsulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0,90 mmol, 3,0 eq) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se le añadió NaOH 2 M (0,6 ml) y la mezcla se calentó a 100° C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 1:2, v/v) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 20%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 495,2.

Paso 4: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 395,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 6.50-6.46 (m, 2H), 4.96-4.84 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 3H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.42-1.73 (m, 6H).

Ejemplo 211: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El ejemplo 210 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IE-3, 3 μ m, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de MTBE (0,1% de DEA):IPA 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min), para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 1,99 minutos (211a) y 2,72 minutos (211b).

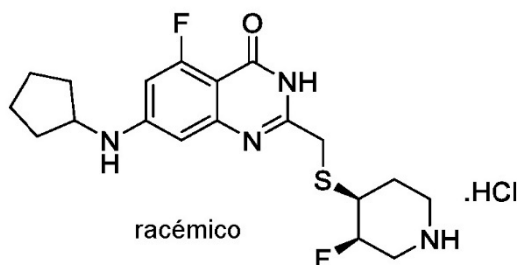
Ejemplo 211a: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.48-6.43 (m, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.15-2.96 (m, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.80-1.52 (m, 7H).

Ejemplo 211b: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.48-6.42 (m, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 3H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 3H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.80-1.52 (m, 7H).

Ejemplo 212: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: trans-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con la bibliografía WO2011036576.

Paso 2: trans-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de trans-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int B3, paso 1. LCMS: $[M+H]^+$ 298,1.

Paso 3: cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-C12 y trans-3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 495,2.

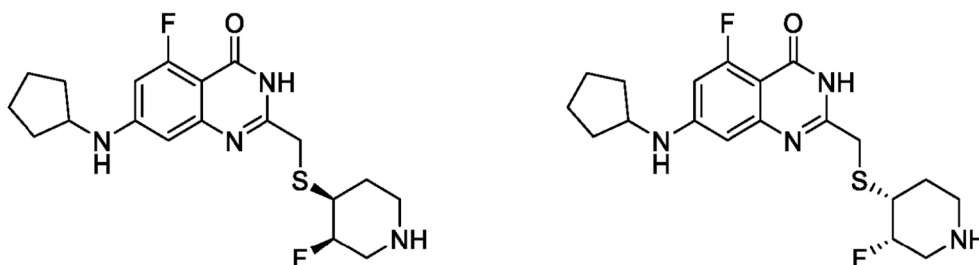
Paso 4: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.9 (br s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.48-6.42 (m,

2H), 5.09 (d, J=44.8 Hz, 1H), 3.84-3.65 (m, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.43-3.16 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.09-1.82 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 213: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



El ejemplo 212 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IG-3, 3 μ m, 0,46 x 10 cm, eluyendo con un gradiente de MTBE (0,1% de DEA):EtOH 70:30 a un caudal de 1,0 ml/min) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 3,79 minutos (213a) y 4,87 minutos (213b).

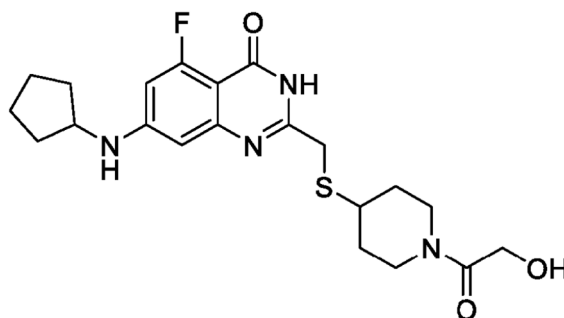
Ejemplo 213a: LCMS: [M+H]⁺ 395,2;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (br s, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 2H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.37-3.02 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 8H).

Ejemplo 213b: LCMS: [M+H]⁺ 395,2;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (br s, 1H), 6.84-6.83 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 2H), 4.69-4.57 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.37-3.02 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.70-2.51 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 8H).

Ejemplo 214: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A43 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 477,1.

Paso 2: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 377,1.

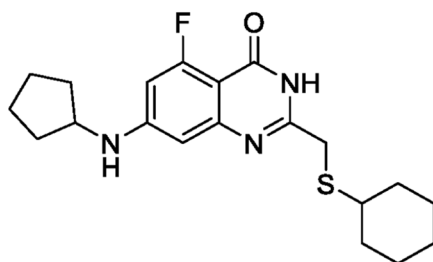
Paso 3: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (75 mg, 0,72 mmol, 3,0 eq) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido 2-hidroxiacético (37 mg, 0,48 mmol, 2,0 eq), EDCI (98 mg, 0,51 mmol, 2,1 eq) y HOBT (68 mg, 0,51 mmol, 2,1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 33%) como un

sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 435,2;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.7 (s, 1H), 6.82 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.47 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.57-1.56 (m, 2H) 1.50-1.29 (m, 4H).

Ejemplo 215: 2-((ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

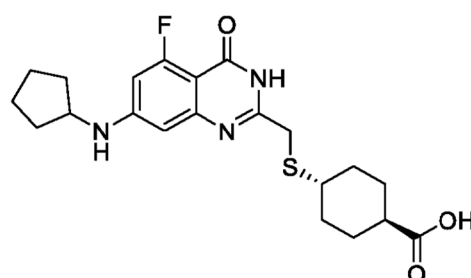
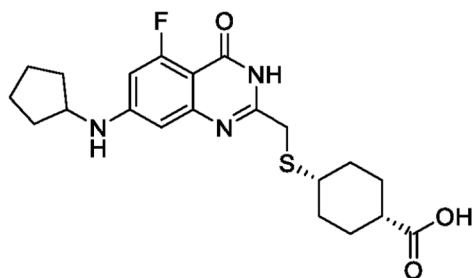


Preparado a partir de Int-A43 y ciclohexanotiol de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: $[M+H]^+$ 376,1;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.6 (s, 1H), 6.81 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J=13.6$, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 5H), 1.30-1.15 (m, 5H).

Ejemplo 216: Ácido 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico y
Ejemplo 217: Ácido trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico

cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: Ácido 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico

Preparado a partir de Int-A43 e Int-B14 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. Esta reacción de acoplamiento prosiguió con la hidrólisis concomitante del éster para dar directamente el compuesto del título. LCMS: $[M+H]^+$ 420,1.

Paso 2: Ácido cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico y Ácido trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico

El ácido 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico se purificó adicionalmente mediante HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, columna de 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

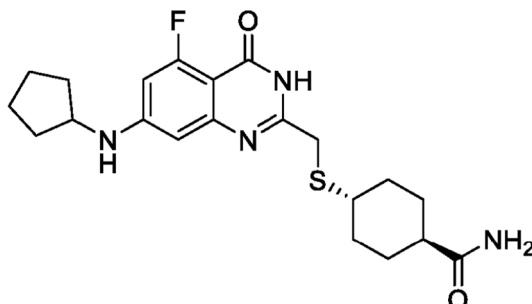
Ejemplo 216: LCMS: $[M+H]^+$ 420,1;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (br s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.43 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.67-1.66 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 217: LCMS: $[M+H]^+$ 420,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.45 (dd, J=13.6, 2.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J=1.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.23-2.22 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 4H).

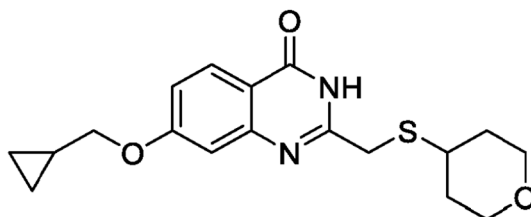
Ejemplo 218: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida



Preparado a partir de ácido trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico y NH₄Cl de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 77, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 419,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.41 (d, J=14.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H).

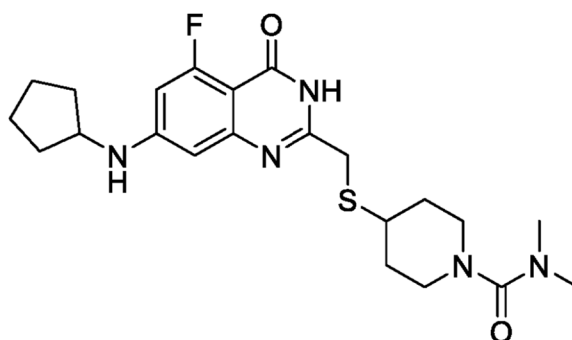
Ejemplo 219: 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 7-bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona (200 mg, 0,41 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió t-BuXPhos (70 mg, 0,16 mmol, 0,4 eq), Pd₂(dba)₃ (38 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq) e hidróxido de sodio (49 mg, 1,24 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se calentó a 90° C durante la noche. Después de enfriar a TA, se añadieron t-Bu₄NBr (322 mg, 1 mmol, 2,5 eq) y bromometilciclopropano (696 mg, 5,16 mmol, 12,0 eq) y la mezcla se calentó a 40° C durante la noche. En esta reacción también se había producido la pérdida del grupo protector SEM para dar directamente el compuesto del título. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 347,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (br s, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 2H).

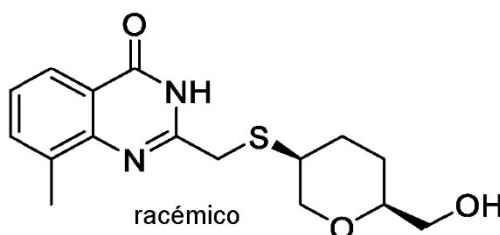
Ejemplo 220: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida



A una solución de clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (74 mg, 0,72 mmol, 3,0 eq) en DCM (4,0 ml) en atmósfera de N₂, se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (31 mg, 0,29 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a 25° C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 15:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 46%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 448,2;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (s, 1H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J=14.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.98-1.90 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H).

Ejemplo 221: 2-(((cis-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol

Preparado a partir de 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehído de acuerdo con la bibliografía Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953. El producto se obtuvo como una mezcla 7:3 de isómeros trans/cis.

Paso 2: Metanosulfonato de trans-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ilo y metanosulfonato de cis-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ilo

A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ol (1,1 g, 2,97 mmol, 1,0 eq) y Et₃N (450 mg, 4,45 mmol, 1,5 eq) en DCM (25 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió cloruro de metanosulfonilo (408 mg, 3,56 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con DCM (20 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 1:0 a 10:1, v/v) para proporcionar el isómero trans (730 mg, 55%) y el isómero cis (330 mg, 25%) como sólidos blancos..

Isómero trans: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.36 (m, 10H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.69-3.31 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.09 (s, 9H).

Isómero cis: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.31 (m, 10H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.66-3.40 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.80-1.56 (m, 3H), 0.99 (s, 9H).

Paso 3: 2-(((cis-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

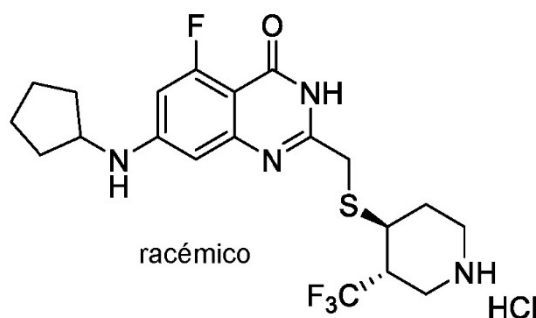
Preparado a partir de Int-C1 y metanosulfonato de trans-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydro-2H-piran-3-ilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 559.2.

Paso 4: 2-(((cis-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 2-(((cis 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona (120 mg, 0,21 mmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se le añadió TBAF (0,64 ml, 0,64 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1, v/v) seguido de una columna de fase inversa C18 (Biotage, del 0% al 40% de MeCN en agua) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 17%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 321,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J=2.0 Hz, 2H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.49 (3H, oscurecido por pico de solvente), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H).

Ejemplo 222: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: trans-4-(acetiltio)-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de cis-4-hidroxi-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.23 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Paso 2: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

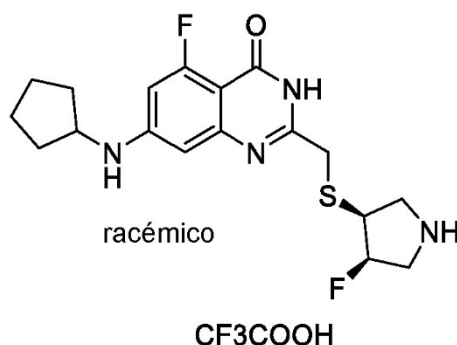
Preparado a partir de trans-4-(acetiltio)-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo e Int-A43 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 545,2.

Paso 3: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-3-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 445,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52-9.18 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.49-6.48 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.39-3.23 (m, 2H), 3.14-2.91 (m, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.74-1.43 (m, 6H).

Ejemplo 223: Trifluoroacetato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-4-fluoropirrolidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: cis-3-(benzoiltio)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de trans-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,44 mmol, 1,0 eq), ácido S bencenocarbotioico (673 mg, 4,87 mmol, 2,0 eq) y PPh_3 (1,28 g, 4,87 mmol, 2,0 eq) en THF (15 ml) se le añadió DEAD (849 mg, 4,87 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de N_2 . La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con DCM (80 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 8:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 24%) como un sólido amarillo.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16-7.91 (m, 5H), 5.33 (d, $J=52.8$ Hz, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 3.92-3.54 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Paso 2: cis-3-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

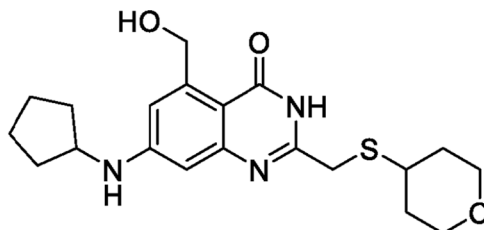
Preparado a partir de Int-A43 y cis-3-(benzoiltio)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,2.

Paso 3: Trifluoroacetato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-4-fluoropirrolidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de cis-3-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 48, paso 2. La purificación por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm , 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1;

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.8 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.43 (dd, $J=14.0$, 1.6 Hz, 1H), 6.38 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=54.8$ Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 5H), 3.64-3.36 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H).

Ejemplo 224: 7-(ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxilato de metilo

A una suspensión de 5-bromo-7-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (300 mg, 0,80 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml) se le añadió Et_3N (163 mg, 1,61 mmol, 2,0 eq) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (59 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (50 psi) durante 15 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (230 mg, 81%) como un sólido pardo. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1.

Paso 2: 7-Fluoro-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 7-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-5-carboxilato de

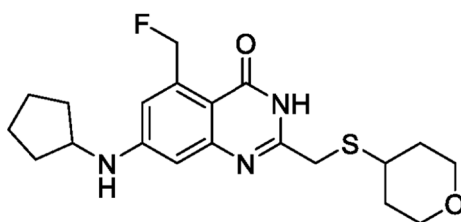
metilo (30 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) se le añadió borohidruro de sodio (10 mg, 0,26 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 36%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 325,1.

Paso 3: 7-(ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 7-fluoro-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y ciclopentanamina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 126. LCMS: [M+H]⁺ 390,2;

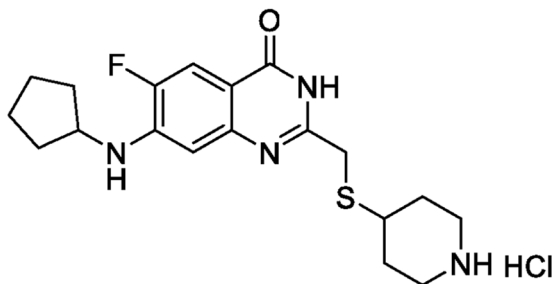
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 3H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 4H).

Ejemplo 225: 7-(ciclopentilamino)-5-(fluorometil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de 7-(ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) a -78° C en atmósfera de N₂ se le añadió Et₃N (52 mg, 0,51 mmol, 2,0 eq) y DAST (207 mg, 1,28 mmol, 5,0 eq) y la mezcla se agitó a -78° C durante 2 h. Después de calentar a TA, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (3,5 mg, 3%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 392,1; ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.03 (s, 1H), 6.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J=48.4 Hz, 2H), 3.96-3.90 (m, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.33 (2H, oscurecido por pico de solvente), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 8H).

Ejemplo 226: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-bromo-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A48 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 472,1.

Paso 2: 4-(((7-bromo-3-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(((7-bromo-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (790 mg, 1,67 mmol, 1,0 eq) en DMF (12 ml) se le añadió 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo (302 mg, 2,01 mmol, 1,2 eq) y K₂CO₃ (347 mg, 2,51 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 80° C. bajo atmósfera de N₂ durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 15:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (550 mg, 56%) como un aceite marrón. LCMS: [M+H]⁺ 586,1.

Paso 3: 4-(((3-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(((7-bromo-3-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) y ciclopentanamina (35 mg, 0,41 mmol, 1,2 eq) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Cs₂CO₃ (167 mg, 0,51 mmol, 1,5 eq), BINAP (42 mg, 0,07 mmol, 0,2 eq) y Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,03 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se calentó a 100° C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 45%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 591,3.

Paso 4: 4-(((7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

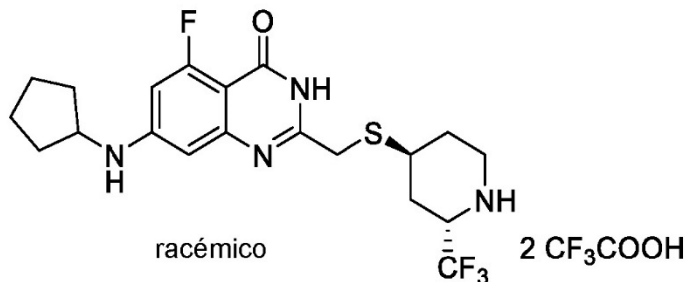
A una solución de 4-(((3-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (2 ml) se le añadió NaOH 1 M (0,5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM:MeOH, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 91%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 477,2.

Paso 5: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 4-(((7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 377,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04-8.90 (m, 2H), 7.58 (d, J=11.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.24-3.14 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 8H).

Ejemplo 227: Bistrifluoroacetato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: cis-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 4-oxo-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO201391773.

Paso 2: cis-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de cis-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 1 de Int-B3. LCMS: [M+H]⁺ 348,1.

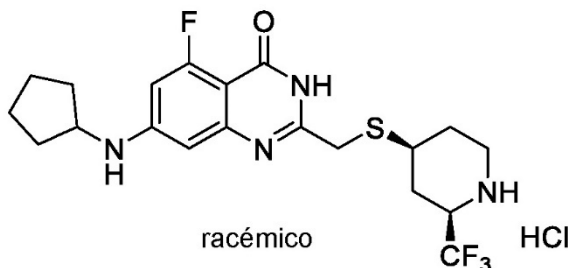
Paso 3: trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-C12 y cis-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 545,2.

Paso 4: bistrifluoroacetato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, paso 2. La purificación por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 445,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.49-6.43 (m, 2H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 3H), 1.82-1.53 (m, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD) δ -75.9, -76.3, -77.3, -113.1.

Ejemplo 228: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: trans-4-((4-nitrobenzoi)oxi)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de cis-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,86 mmol, 1,0 eq), ácido 4-nitrobenzoico (621 mg, 3,71 mmol, 2,0 eq) y trietilfosfina (974 mg, 3,71 mmol, 2,0 eq) en THF (15 ml) a 0° C en atmósfera de N₂ se le añadió DEAD (647 mg, 3,71 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (15 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 55%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 419,1.

Paso 2: Trans-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó a 20° C durante 2 h una mezcla de trans-4-(4-nitrobenzoi)oxi-2-(trifluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,96 mmol, 1,0 eq) y NaOH 2 M (8,0 ml) en metanol (16 ml). La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (200 mg, 78%) como un sólido blanquecino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.96 (br s, 1H), 4.93-4.73 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 2.94-2.69 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24-1.65 (m, 1H).

Paso 3: Trans-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de trans-4-hidroxi-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el paso 1 de Int-B3. LCMS: [M+H]⁺ 348,1.

Paso 4: Cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-C12 y trans-4-((metilsulfonil)oxi)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 545,2.

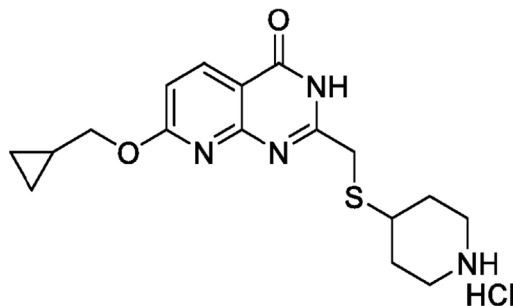
Paso 5: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-2-(((cis-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona)

Preparado a partir de cis-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-2-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 445,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (br s, 1H), 10.0 (br s, 2H), 7.07 (br s, 1H), 6.53-6.40 (m, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.99-1.91 (m,

2H), 1.72-1.54 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 229: Clorhidrato de 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A44 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: $[M+H]^+$ 411,1.

Paso 2: 4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

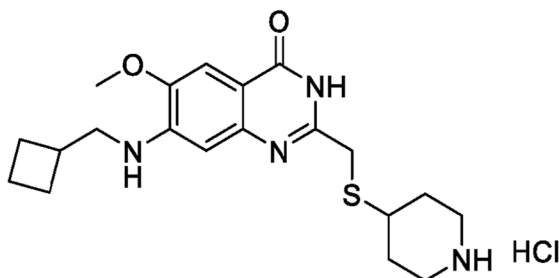
A una solución de ciclopropilmetanol (53 mg, 0,73 mmol, 5,5 eq) en THF (3 ml) a 0° C se le añadió NaH (dispersión en aceite al 60% p/p, 58 mg, 1,46 mmol, 10 eq) en porciones y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadió una solución de 4-(((7-cloro-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq) en THF (0,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0° C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH, 60:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 46%) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+$ 447,1.

Paso 3: Clorhidrato de 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 347,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.40-0.32 (m, 2H).

Ejemplo 230: Clorhidrato de 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-bromo-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A45 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: $[M+H]^+$ 484,1.

Paso 2: 4-(((7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 4-(((7-bromo-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y ciclobutilmetanamina de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 226, paso 2, 3 y 4. LCMS:

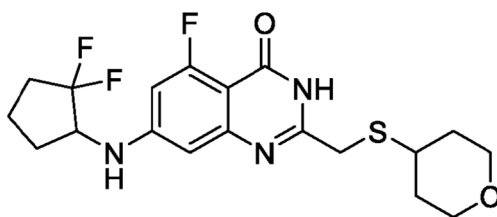
[M+H]⁺ 489,2.

Paso 3: Clorhidrato de 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 4-(((7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 389,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (br s, 1H), 9.11-8.88 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 5H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 4H).

Ejemplo 231: 7-((2,2-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-Bromo-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

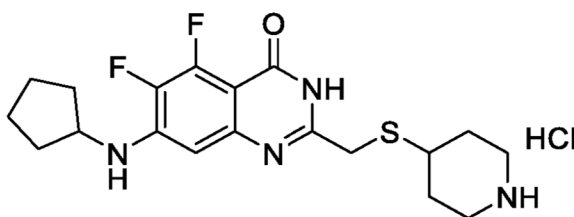
Preparado a partir de Int-A46 e Int B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 373,0.

Paso 2: 7-((2,2-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 7-bromo-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 2,2-difluorociclopentan-1-amina de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 226, pasos 2, 3 y 4. LCMS: [M+H]⁺ 414,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.57-6.54 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.25-2.03 (m, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 2H).

Ejemplo 232: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 4-(((7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A47 e Int-B2 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 495,2.

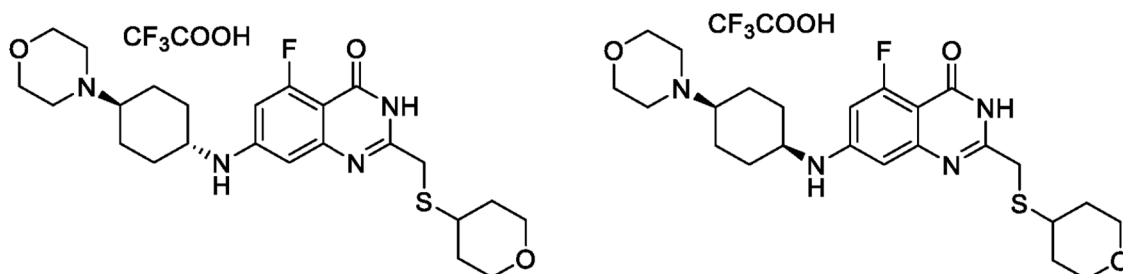
Paso 2: Clorhidrato de 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 4-(((7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 395,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.63 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 8H).

Ejemplo 233: Trifluoroacetato de 5-fluoro-7-((trans-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y

Ejemplo 234: Trifluoroacetato de 5-fluoro-7-((cis-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 7-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona

Preparado a partir de 7-bromo-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8- amina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 226, paso 2, 3, 4. LCMS: [M+H]⁺ 450,2.

Paso 2: 5-Fluoro-7-((4-oxociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 7-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 21, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 406,1.

Paso 3: 5-fluoro-7-((4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 5-fluoro-7-((4-oxociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (30 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml) se le añadió morfina (32 mg, 0,37 mmol, 5,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió NaCNBH₃ (24 mg, 0,38 mmol, 5,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (10 mg, 28%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 477,2.

Paso 4: Trifluoroacetato de 5-fluoro-7-((trans-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y Trifluoroacetato de 5-fluoro-7-((cis-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Se purificó adicionalmente 5-fluoro-7-((4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona por HPLC-prep (Agilent 10 prep-C18, 10 μm, columna de 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de ACN en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar los compuestos del título.

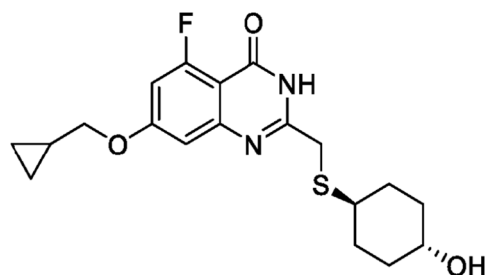
Ejemplo 233: LCMS: [M+H]⁺ 477,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.63-6.58 (m, 2H), 4.10 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 5H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 3H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 4H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 234: LCMS: [M+H]⁺ 477,2;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.63-6.58 (m, 2H), 4.10 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 3H), 3.51-3.41 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 3H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 2H).

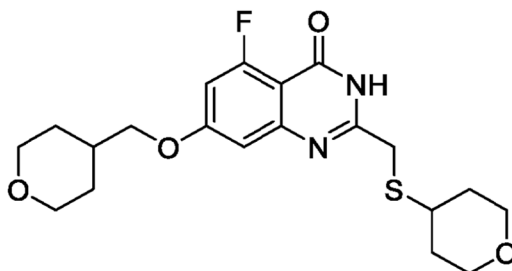
Ejemplo 235: 7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



A una solución de Int-A49 (300 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq) en THF (5 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Int-B11 (168 mg, 1,27 mmol, 1,2 eq) y NaOH 2 M (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de fase inversa C18 (Biotage, 40% de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 32%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 379,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.52 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 5H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H).

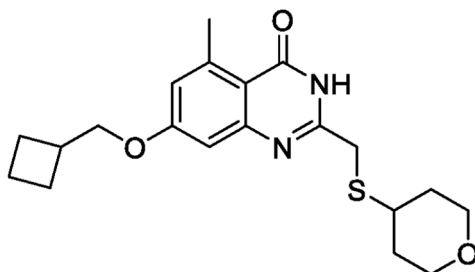
Ejemplo 236: 5-Fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de Int-A50 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 409,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 3.99 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.92-3.77 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.51-1.27 (m, 4H).

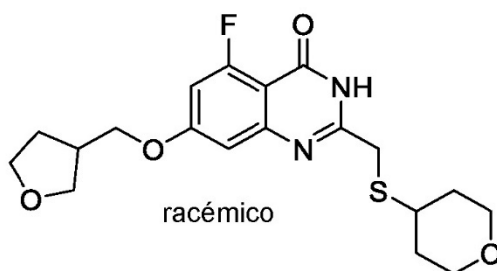
Ejemplo 237: 7-(Ciclobutilmetoxi)-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de Int-A51 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 375,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.9 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.05 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 6H), 1.49-1.40 (m, 2H).

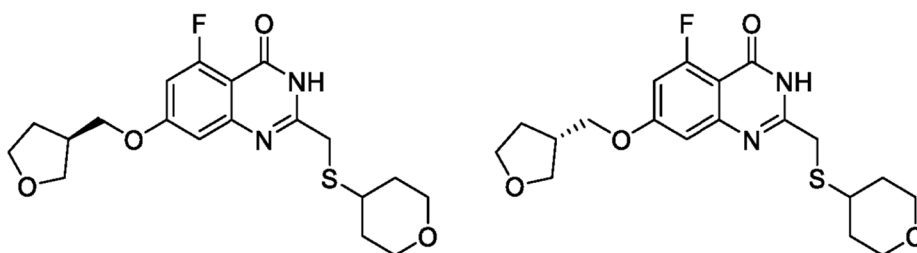
Ejemplo 238: 5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de Int-A52 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: $[M+H]^+$ 395,0;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.2 (s, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 239: (R)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona y (S)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



El Ejemplo 238 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak IE-3, 3 μm , 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de hexano:DCM (0,1% de DEA):MeOH 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 2,09 minutos (239a) y 3,35 minutos (239b).

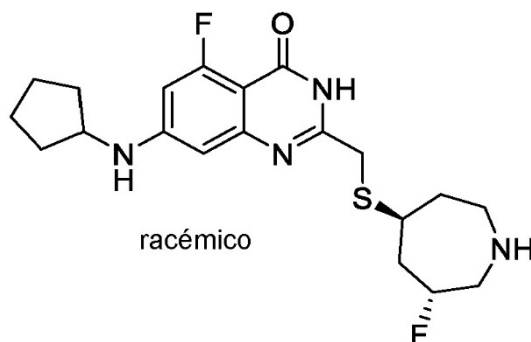
Ejemplo 239a: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.2 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H).

Ejemplo 239b: LCMS: $[M+H]^+$ 395,2;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.2 (s, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 240: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-6-fluoroazepan-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 3-fluoro-5-hidroxiазепан-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 1,3-dicloropropan-2-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en la US2015197493.

Paso 2: 3-fluoro-5-((metilsulfonyl)oxi)азепан-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 3-fluoro-5-hidroxiазепан-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1. LCMS: $[M+H]^+$ 312,1.

Paso 3: 5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroазепан-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-C12 y 3-fluoro-5-((metilsulfonyl)oxi)азепан-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 509,2.

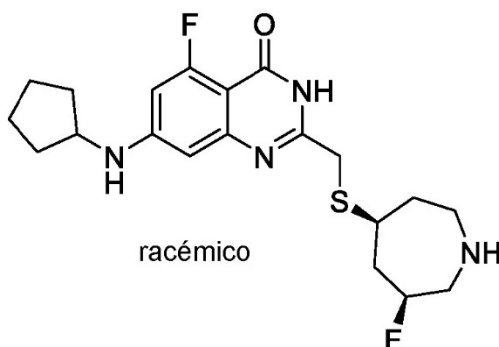
Paso 4: Trans-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroазепан-1-carboxilato de terc-butilo y cis-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroазепан-1-carboxilato de terc-butilo

Se purificó adicionalmente 5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroазепан-1-carboxilato de terc-butilo por HPLC preparativa (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250 x 21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) para proporcionar el isómero trans del título, LCMS: $[M+H]^+$ 509,2 e isómero cis, LCMS: $[M+H]^+$ 509,2. (Las asignaciones cis y trans se hicieron arbitrariamente).

Paso 5: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans-6-fluoroазепан-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de trans-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroазепан-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. El producto bruto se repartió entre una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (10 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título. LCMS: $[M+H]^+$ 409,1;

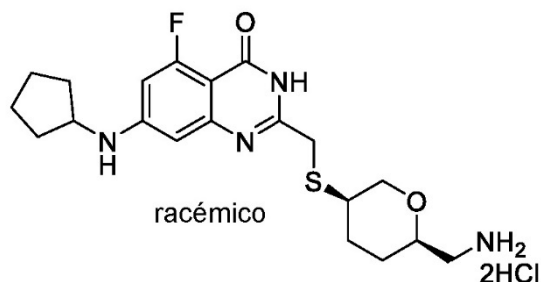
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.7 (s, 1H), 6.85 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.96 (d, $J=43.6$ Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.17-2.85 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 241: 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis-6-fluoroазепан-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de cis-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-3-fluoroазепан-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. El producto bruto se repartió entre una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (10 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título. LCMS: $[M+H]^+$ 409,1;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.7 (s, 1H), 6.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.96 (d, $J=48.0$ Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 242: Bis clorhidrato de 2-(((cis-6-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-

5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona**Paso 1: (3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)metanol**

Preparado a partir de 3,4-dihidro-2H-piran-2-carbaldehído de acuerdo con la bibliografía Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 3953.

Paso 2: Metanosulfonato de (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metilo

Preparado a partir de (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metanol de acuerdo con el método descrito para Int B3, paso 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H).

Paso 3: 2-((3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

A una mezcla de metanosulfonato de 3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmetilo (500 mg, 2,6 mmol, 1,0 eq) en DMSO (3 ml) se le añadió ftalimida de potasio (578 mg, 3,12 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se calentó a 90° C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc, 1:0 a 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 55%) como un sólido blanco. LCMS: [M+H]⁺ 244,0.

Paso 4: (3,4-Dihidro-2H-piran-2-il)metanamina

A una mezcla de 2-((3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (500 mg, 2,06 mmol) en metanol (5 ml) a 0° C se le añadió hidrato de hidracina (0,25 ml, 4,11 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se calentó a 50° C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 99%) como un sólido amarillo claro, que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 5: ((3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

A una solución de (3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metanamina (230 mg, 2,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (4 ml) a TA se le añadió Et₃N (0,34 ml, 2,44 mmol, 2,2 eq) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (532 mg, 2,44 mmol, 2,2 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 1:0 a 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 46%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.34 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Paso 6: ((5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

A una solución de ((3,4-dihidro-2H-piran-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (800 mg, 3,75 mmol, 1,0 eq) en THF (3 ml) a 0° C se le añadió una solución de BH₃/THF 1 M (18,8 ml, 18,8 mmol, 5,0 equiv.) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. Después se añadieron gota a gota NaOH 3 M (6 ml) y H₂O₂ (solución acuosa al 30%, 8 ml) y la mezcla se calentó a 55° C durante 1 hora. Después de enfriar a 0° C, la reacción se inactivó con agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (700 mg, 80%) como un aceite

incoloro, que se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional.

Paso 7: Metanosulfonato de trans-6-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo y metanosulfonato de cis-6-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo

A una solución de ((5-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (700 mg, 3,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se le añadió Et₃N (0,63 ml, 4,54 mmol, 1,5 eq) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,28 ml, 3,63 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 5:1 a 1:1, v/v) para proporcionar el isómero trans del título (150 mg, 16%) y el isómero cis (200 mg, 21%) como sólidos blancos.

Isómero trans: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (br s, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 10H), 1.31-1.15 (m, 1H).

Isómero cis: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (br s, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.89-1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

Paso 8: ((cis-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

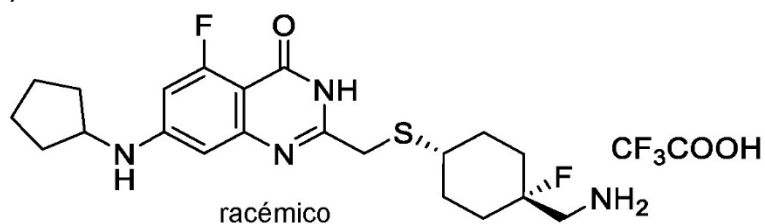
Preparado a partir de Int-C12 y metanosulfonato de trans-6-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-3-ilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 507.1.

Paso 9: Clorhidrato de 2-(((cis-6-(Aminometil)tetrahidro-2H-piran-3-il)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de ((cis-5-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 48, paso 2. LCMS: [M+H]⁺ 407,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (br s, 1H), 7.89 (br s, 4H), 7.09 (br s, 1H), 6.54-6.38 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.73-1.35 (m, 9H).

Ejemplo 243: Trifluoroacetato de 2-(((trans-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: (((4-metilenciclohexil)oxi)metil)benceno

A una mezcla de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (10, 5 g, 29, 4 mmol, 1, 5 eq) en THF anhidro (70 ml) a -10° C en N₂ se le añadió n-BuLi (solución 2, 5 M en hexanos, 11, 0 ml, 27,4 mmol, 1,4 eq) y la mezcla se agitó a -10° C durante 1 h. Luego se añadió gota a gota una solución de 4-benciloxiciclohexanona (4,0 g, 19,6 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 1:0 a 20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 86%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.17 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H).

Paso 2: (((4-(bromometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benceno

A una solución de ((4-metilenciclohexil)oxi)metil)benceno (2,4 g, 11,9 mmol, 1,0 eq) en DCM (24 ml) a 0° C se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (2,9 ml, 17,8 mmol, 1,5 eq.) y NBS (2,32 g, 13,1 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 5 h. La mezcla se diluyó con DCM (80 ml) y se lavó con HCl 0,5 M (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂O₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el

compuesto del título (3,55 g, 99%) como un aceite amarillo claro, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 3: (((*cis*-4-(azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benceno y (((*trans*-4-(azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benceno

A la solución de (((4-(bromometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benceno (3,55 g, 11,8 mmol, 1,0 eq) en DMSO (20 ml) se le añadió KI (2,94 g, 17,7 mmol, 1,5 eq.) y NaN₃ (1,15 g, 17,7 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 120° C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (petróleo:EtOAc, 1:0 a 10:1, v/v) para proporcionar el isómero *trans* del título (1,5 g, 48%) y el isómero *cis* (700 mg, 23%) como sólidos amarillo claro. (Las asignaciones *cis* y *trans* se hicieron arbitrariamente).

Isómero *cis* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.33 (m, 5H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.20-1.76 (m, 8H).

Isómero *trans* ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.34 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 3.41-3.27 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 2.06-2.05 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.78-1.48 (m, 2H).

Paso 4: *cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol

La mezcla de (((*cis*-4-(azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benceno (1 g, 3,8 mmol, 1,0 eq) y Pd(OH)₂/C al 10% (200 mg) en metanol (10 ml) se calentó a 50° C en atmósfera de H₂ (100 atm) durante 24 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (500 g, 90%) como un aceite amarillo claro, que se usó para el paso siguiente directamente sin purificación adicional.

Paso 5: (((*trans*)-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo

Preparado a partir de *cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 242, paso 5 y usado directamente en el paso siguiente.

Paso 6: Metanosulfonato de *cis*-4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexilo

Preparado a partir de ((*trans*)-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1. LCMS: [M+H]⁺ 326,1.

Paso 7: (((*cis*)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexilo)metil)carbamato de *terc*-butilo

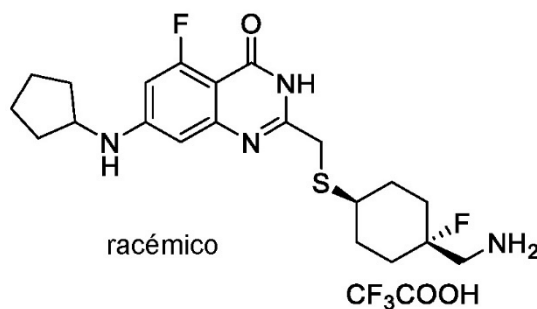
Preparado a partir de Int-C12 y metanosulfonato de *cis*-4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: [M+H]⁺ 523,1.

Paso 8: Trifluoroacetato de 2-(((*trans*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de (((*cis*)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexil)metil)carbamato de *terc*-butilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, paso 2. Purificación por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 µm, 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal 20 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS: [M+H]⁺ 423,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (br s, 1H), 7.96 (br s, 3H), 6.86 (br s, 1H), 6.42 (dd, J=13.8, 2.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.24-3.05 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.86-1.54 (m, 9H), 1.49-1.43 (m, 3H).

Ejemplo 244: Trifluoroacetato de 2-(((*cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: trans-4-(aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol

Preparado a partir de (((trans-4-(azidometil)-4-fluorociclohexil)oxi)metil)benceno de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 243, paso 4 y usado directamente en el paso siguiente.

Paso 2: ((cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo

Preparado a partir de trans-4-(aminometil)-4-fluorociclohexan-1-ol de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 242, paso 5.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.81 (br s, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Paso 3: Metanosulfonato de trans-4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexilo

Preparado a partir de ((cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para Int-B3, paso 1. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1.

Paso 4: (((trans)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexilo)metil)carbamato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-C12 y metanosulfonato de trans-4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluorociclohexilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 210, paso 3. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523,1.

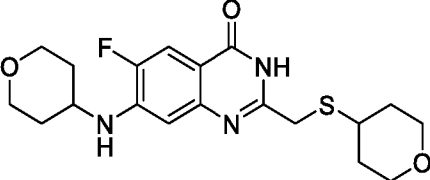
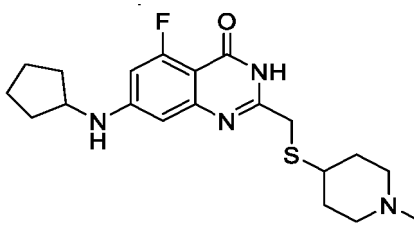
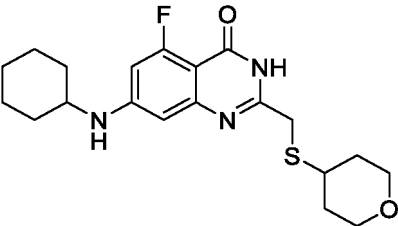
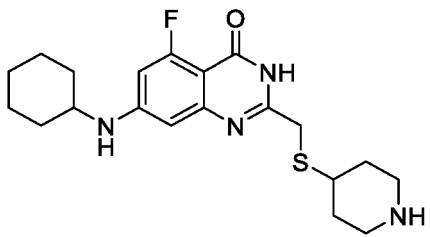
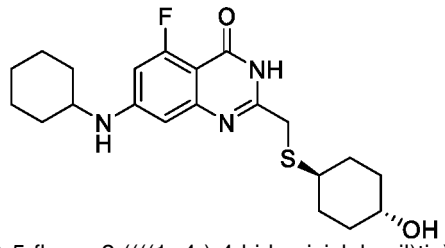
Paso 5: Trifluoroacetato de 2-(((cis-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de (((trans)-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-1-fluorociclohexil)metil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 48, paso 2. Purificación por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μm , 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) proporcionó el compuesto del título. LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,1;

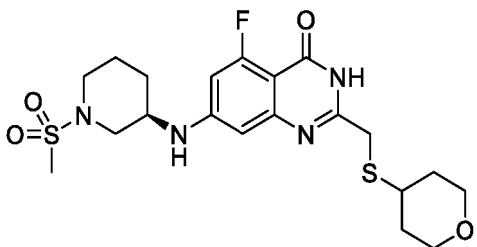
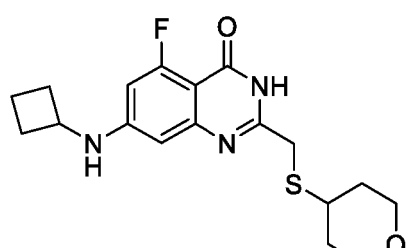
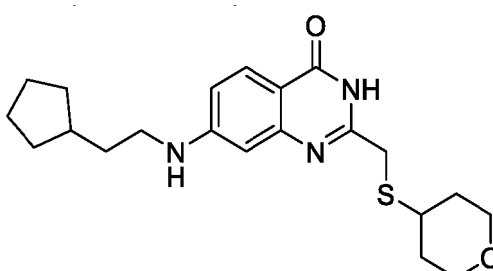
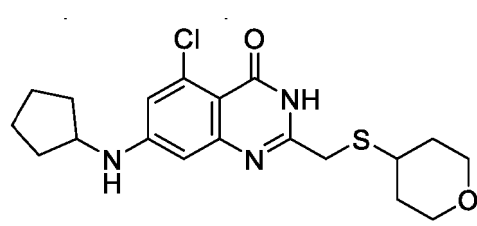
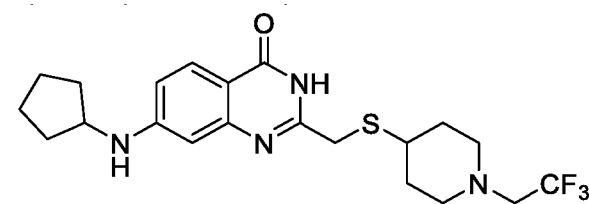
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.6 (br s, 1H), 7.99 (br s, 3H), 6.86 (br s, 1H), 6.42 (dd, $J=13.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 6H), 1.75-1.36 (m, 10H).

En la Tabla 10 se proporcionan compuestos de ejemplo adicionales de la invención preparados mediante los métodos descritos en la presente.

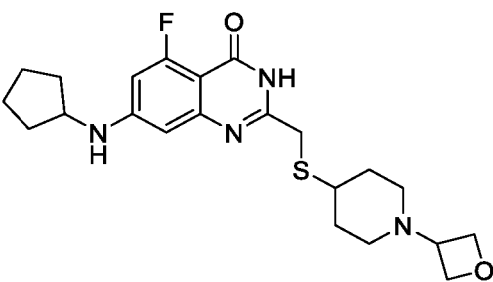
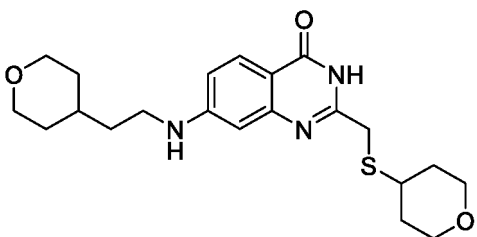
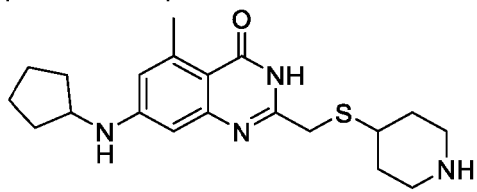
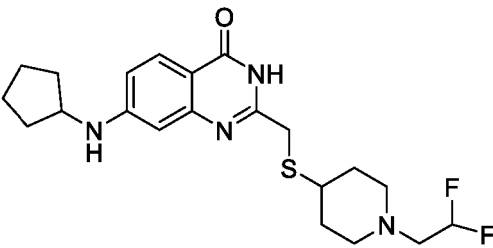
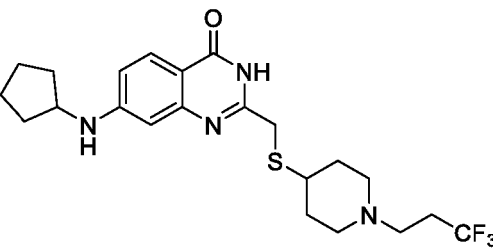
Tabla 10

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 245	 6-Fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	394.2
Ejemplo 246	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	391.2
Ejemplo 247	 7-(Ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	392.2
Ejemplo 248	 7-(Ciclohexilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	391.1
Ejemplo 249	 7-(Ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	406.1

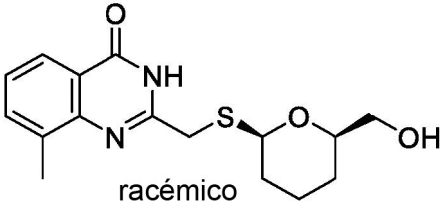
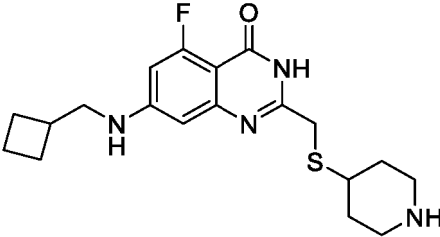
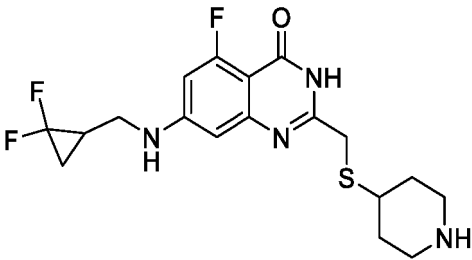
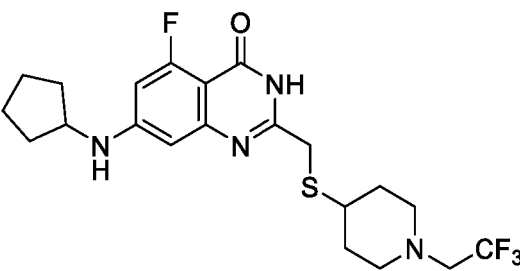
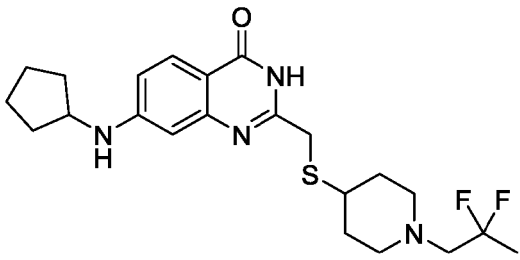
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 250	 (R)-5-fluoro-7-((1-(metilsulfonyl)piperidin-3-yl)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	471.2
Ejemplo 251	 7-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-yl)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	364.1
Ejemplo 252	 7-((2-Ciclopentiletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-yl)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	388.2
Ejemplo 253	 5-Cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-yl)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	394.1
Ejemplo 254	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	441.2

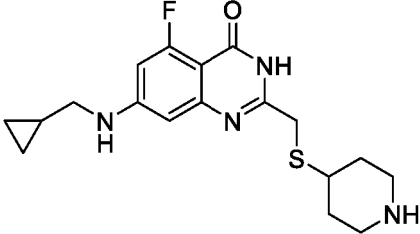
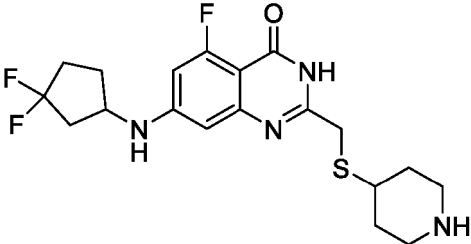
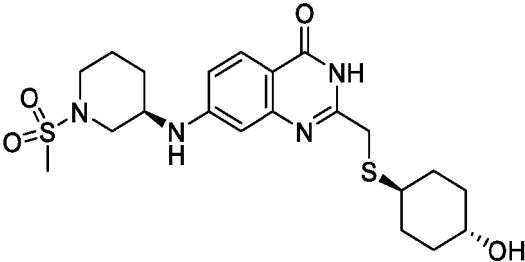
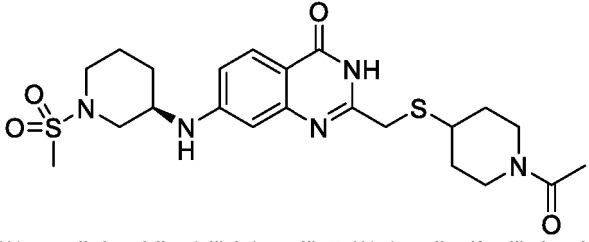
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 15 Ejemplo 255	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	433.2
20 25 Ejemplo 256	 7-((2-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	404.1
30 35 40 Ejemplo 257	 HCl clorhidrato de 7-(Ciclopentilamino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	373.2
45 50 Ejemplo 258	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	423.1
55 60 65 Ejemplo 259	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	455.2

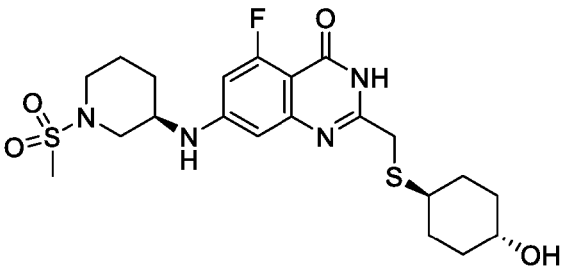
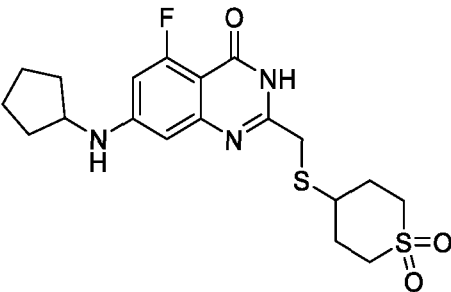
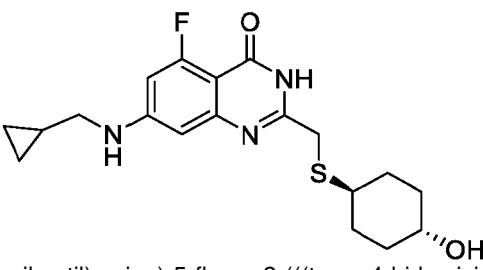
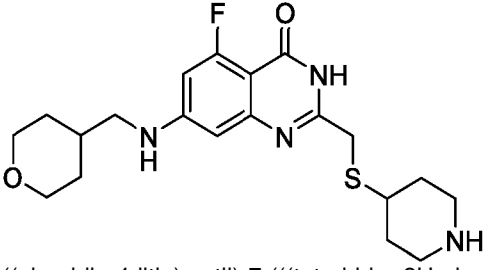
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 260	 racémico 2-(((Cis-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)tio)metil)-8- metilquinazolin-4(3H)-ona	321.1
Ejemplo 261	 7-((Ciclobutilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	377.2
Ejemplo 262	 7-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	399.1
Ejemplo 263	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	459.2
Ejemplo 264	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	437.2

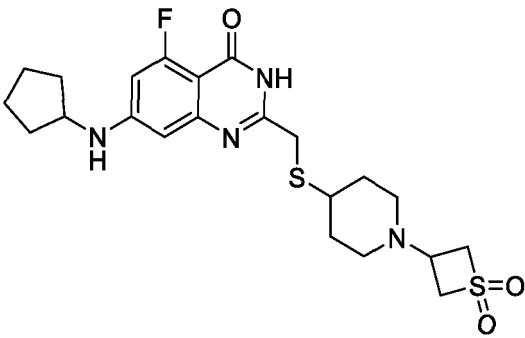
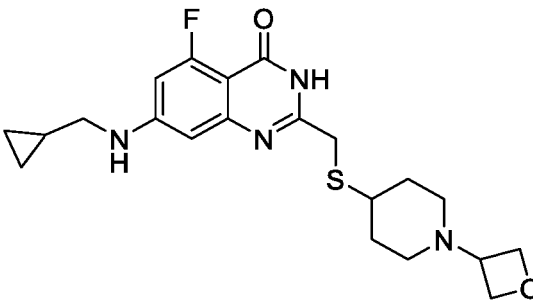
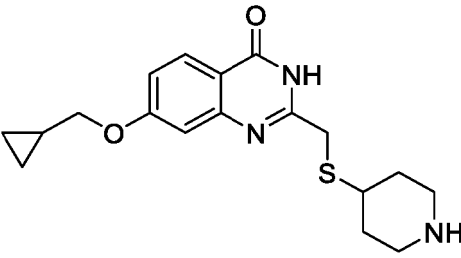
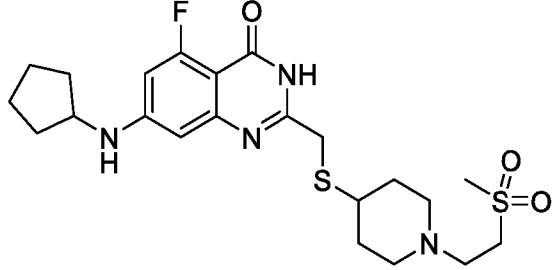
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 265	 7-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	363.1
Ejemplo 266	 7-((3,3 -Difluorociclopentil)amino)-5 -fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	413.1
Ejemplo 267	 2-(((<i>Trans</i> -4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>R</i>)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	467.1
Ejemplo 268	 (<i>R</i>)-2-(((1-acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	494.1

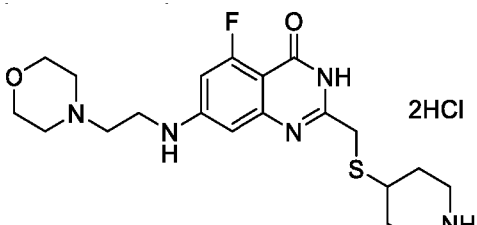
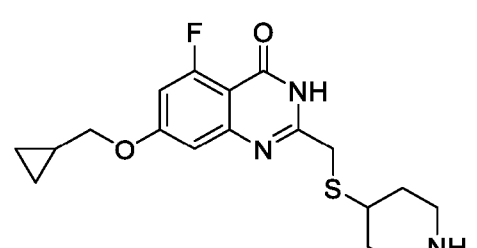
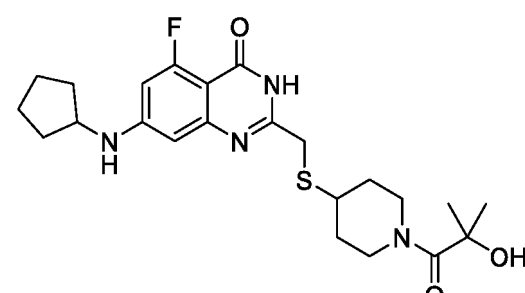
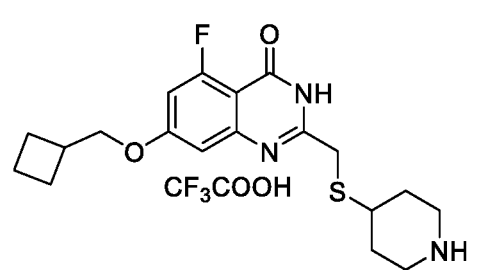
(continuación)

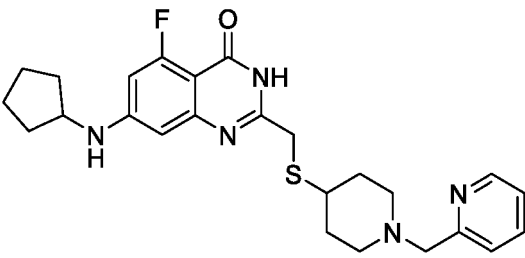
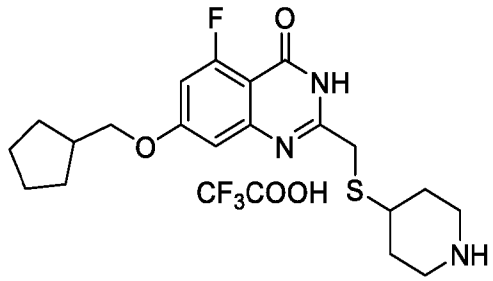
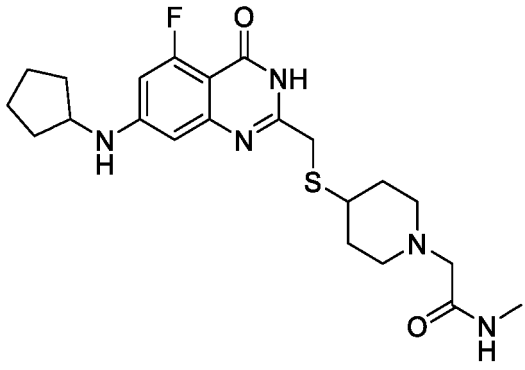
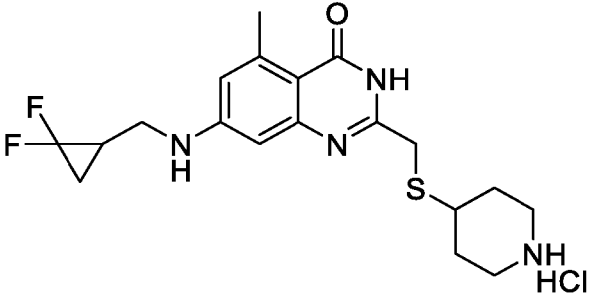
Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 269	 5-Fluoro-2-(((<i>trans</i>-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>R</i>)-1-(metilsulfonil) piperidin-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	485.1
Ejemplo 270	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	426.0
Ejemplo 271	 7-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	378.1
Ejemplo 272	 5-Fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona	407.1

(continuación)

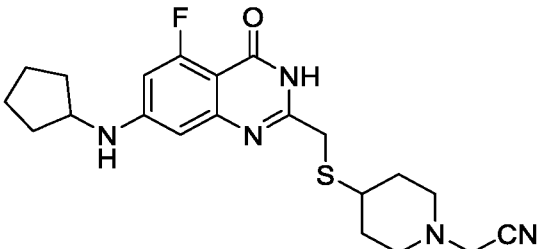
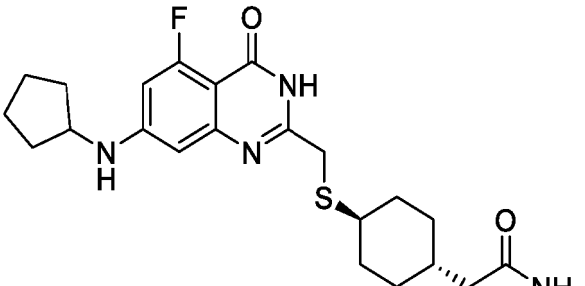
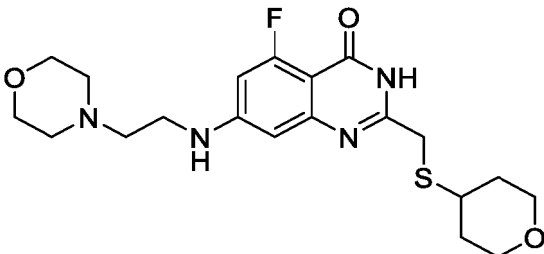
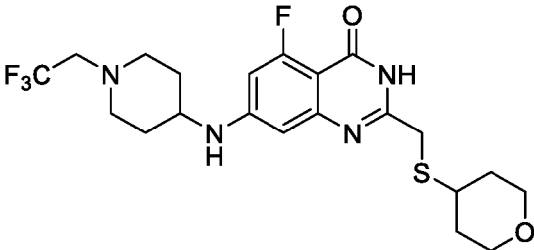
Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 273	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	481.1
Ejemplo 274	 7-((Ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	419.1
Ejemplo 275	 7-(Ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	346.1
Ejemplo 276	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	483.1

(continuación)

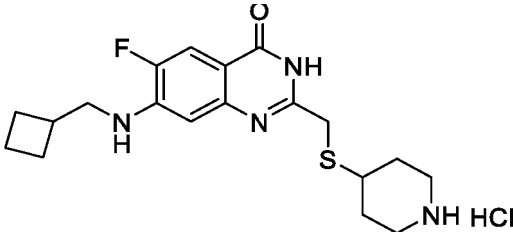
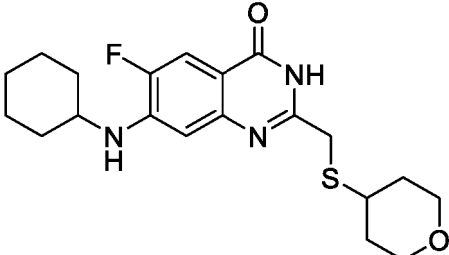
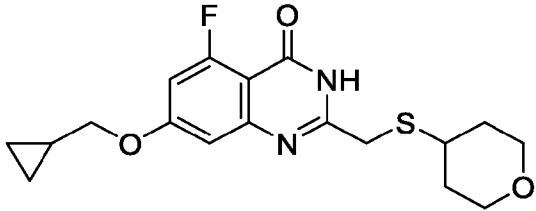
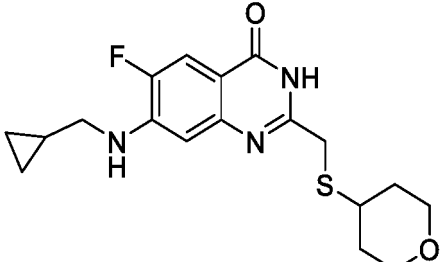
Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 277	 diclorhidrato de 5-Fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	422.1
Ejemplo 278	 7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	364.0
Ejemplo 279	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	463.1
Ejemplo 280	 7-(Ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato	378.1

(continuación)		
Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 281	 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	468.1
Ejemplo 282	 7-(Ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona 2,2,2-trifluoroacetato	392.1
Ejemplo 283	 clorhidrato de 2-(4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-il)-N-metilacetamida HCl	448.1
Ejemplo 284	 clorhidrato de 7-(((2,2-Difluorociclopropil)metil)amino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	395.1

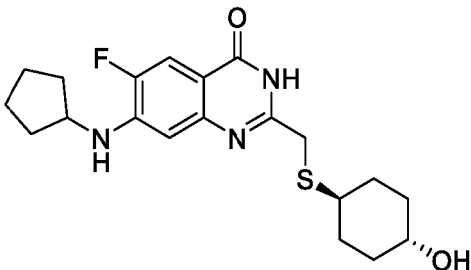
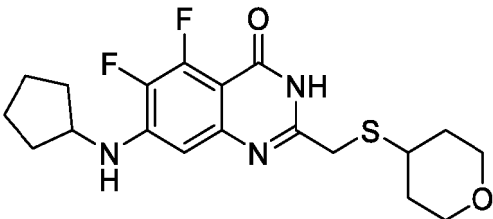
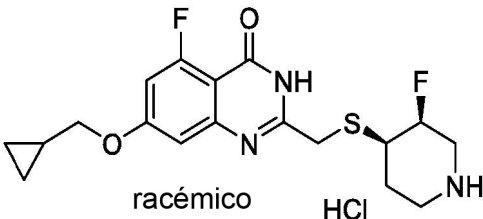
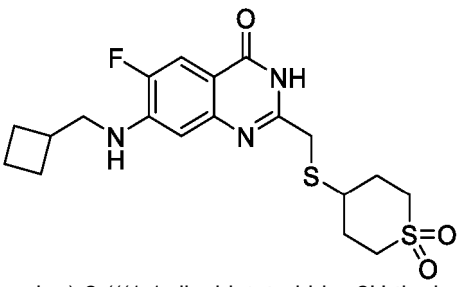
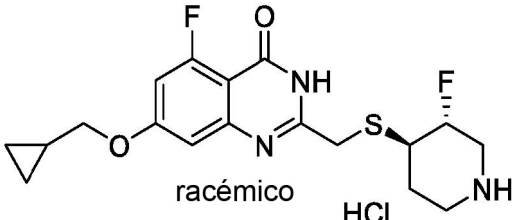
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 285	 2-(4-(((7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil) tio)piperidin-1-il)acetonitrilo	416.1
Ejemplo 286	 2-(<i>Trans</i>-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il) metil)tio)ciclohexil)acetamida	433.1
Ejemplo 287	 5-Fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	423.1
Ejemplo 288	 5-Fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	475.1

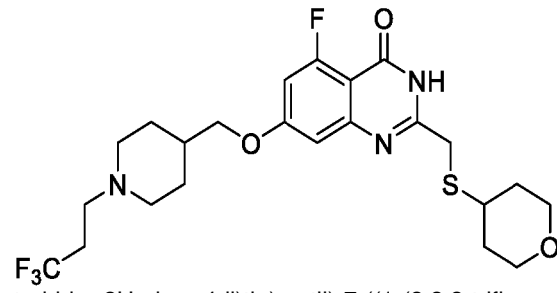
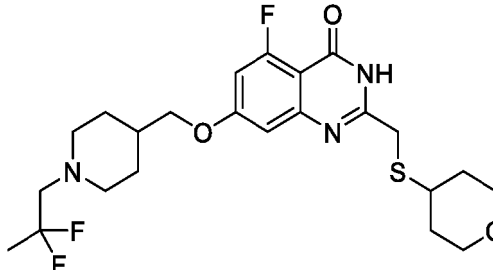
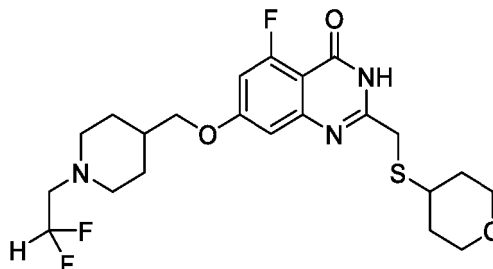
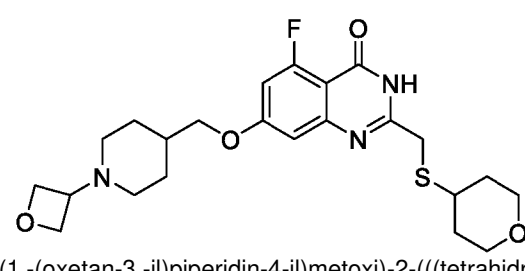
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 289	 clorhidrato de 7-((Ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	377.1
Ejemplo 290	 7-(Ciclohexilamino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	392.1
Ejemplo 291	 7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	365.0
Ejemplo 292	 7-((Ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	364.0

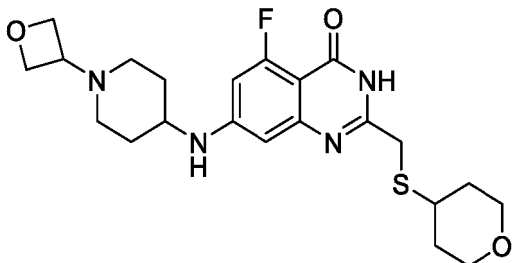
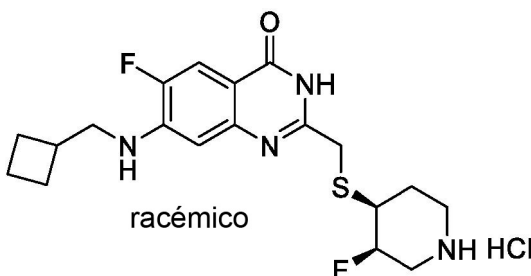
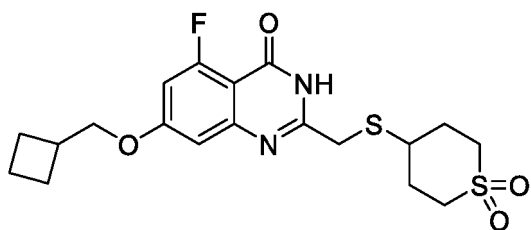
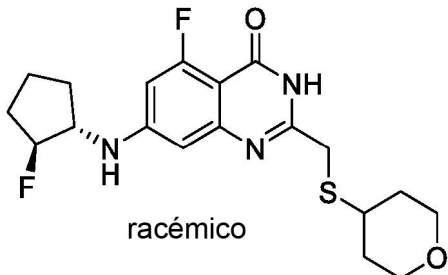
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 15 Ejemplo 293	 7-(Ciclopentilamino)-6-fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	392.1
20 25 Ejemplo 294	 7-(Ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	396.1
30 35 40 Ejemplo 295	 racémico clorhidrato de 7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((cis-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	382.0
45 50 Ejemplo 296	 7-((Ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio) metil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	426.0
55 60 65 Ejemplo 297	 racémico clorhidrato de 7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((trans-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	382.0

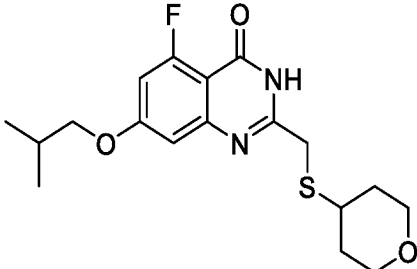
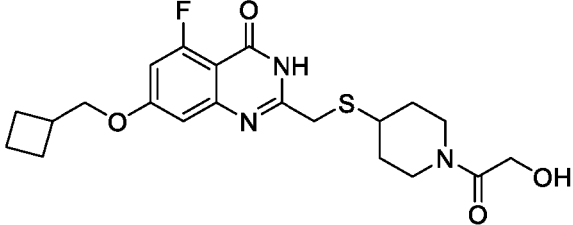
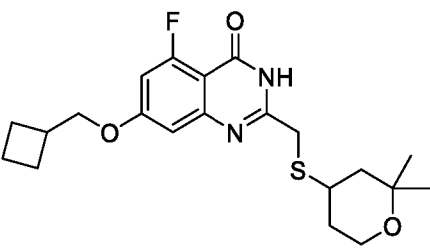
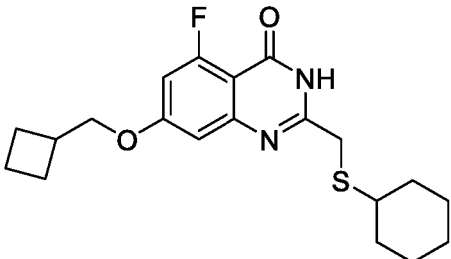
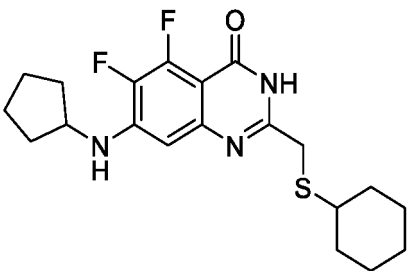
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 298	 5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil) piperidin-4-yl)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	504.1
Ejemplo 299	 7-((1-(2,2-Difluoropropil)piperidin-4-yl)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	486.1
Ejemplo 300	 7-((1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-yl)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	472.1
Ejemplo 301	 5-Fluoro-7-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	464.1

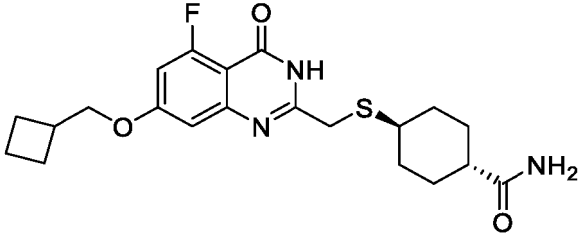
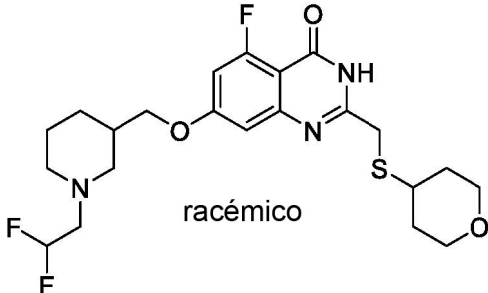
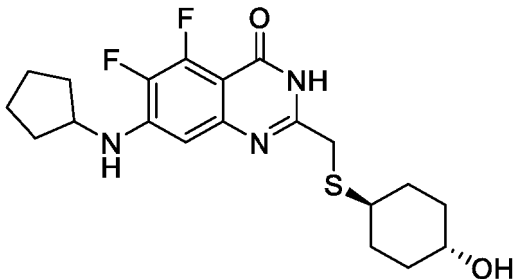
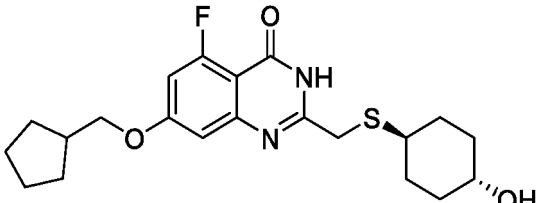
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 302	 5-Fluoro-7-((1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)thio)methyl)quinazolin-4(3H)-ona	449.1
Ejemplo 303	 racémico clorhidrato de 7-((Ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((<i>cis</i>-3 - fluoropiperidin-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	395.1
Ejemplo 304	 7-(ciclobutilmetoxi)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)- 5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	427.0
Ejemplo 305	 racémico 5-Fluoro-7-((<i>trans</i>-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	396.1

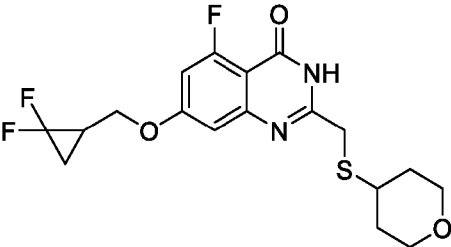
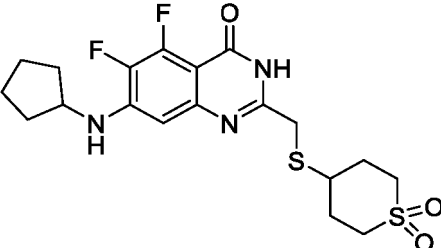
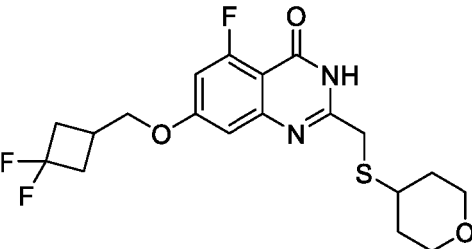
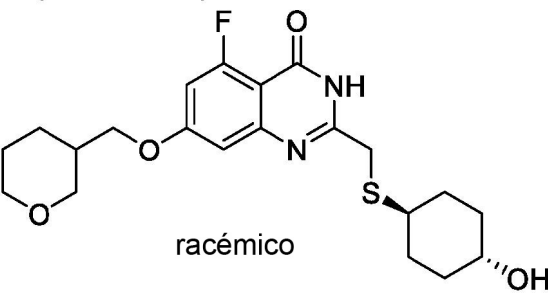
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 15 Ejemplo 306	 5-Fluoro-7-isobutoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	367.1
20 25 Ejemplo 307	 7-(Ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	436.1
30 35 40 Ejemplo 308	 7-(Ciclobutilmetoxi)-2-(((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	407.1
45 50 Ejemplo 309	 7-(Ciclobutilmetoxi)-2-((ciclohexiltio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	377.1
55 60 65 Ejemplo 310	 2-((Ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona	394.1

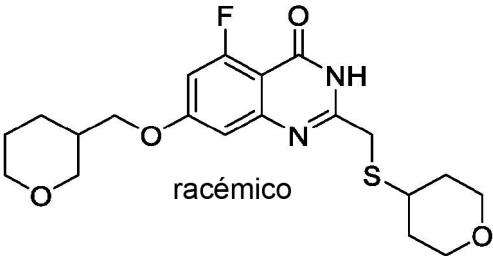
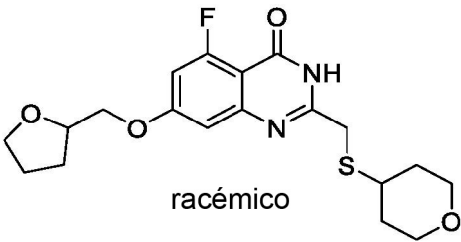
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 311	 <i>Trans</i>-4-(((7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida	420.0
Ejemplo 312	 racémico 7-((1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran- 4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	472.1
Ejemplo 313	 7-(Ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((<i>trans</i>-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	410.1
Ejemplo 314	 7-(Ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>-4-hidroxiciclohexil)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	407.1

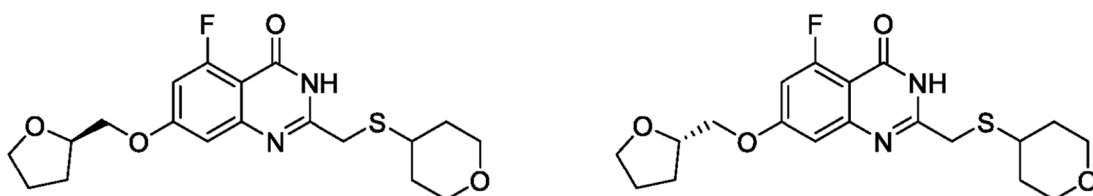
(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 315	 7-((2,2-Difluorociclopropil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	401.0
Ejemplo 316	 7-(Ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona	444.0
Ejemplo 317	 7-((3,3-Difluorociclobutil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	415.0
Ejemplo 318	 racémico 5-Fluoro-2-(((<i>trans</i>-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	423.1

(continuación)

Ejemplo	Estructura/nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 319	 racémico 5-Fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	409.1
Ejemplo 320	 racémico 5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	395.1

Ejemplo 321: (R)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona y (S)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona

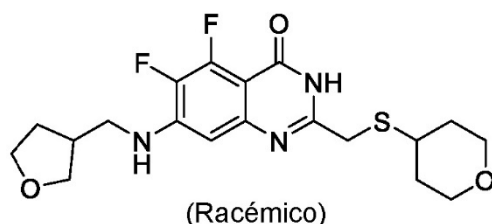


El Ejemplo 320 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IG-3, 3 µm, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de (hexano:DCM 1:1)(dietilamina al 0,1%)): EtOH 50:50 a una caudal de 1,0 ml/min) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 2,50 minutos y 3,70 minutos.

Ejemplo 321a: LCMS: [M+H]⁺ 395.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (br s, 1H), 6.90-6.87 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 321b: LCMS: [M+H]⁺ 395.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (br s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 322: 5,6-Difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 2-(Clorometil)-5,6,7-trifluoroquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 6-amino-2,3,4-trifluorobenzoato de metilo y cloroacetnitrilo de acuerdo con el método descrito para Int-A16. LCMS: $[M+H]^+$ 249,0.

Paso 2: 5,6,7-trifluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 2-(clorometil)-5,6,7-trifluoroquinazolin-4(3H)-ona e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 28. LCMS: $[M+H]^+$ 331,0.

Paso 3: 5,6,7-trifluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 5,6,7-trifluoro-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona (52,0 g, 157 mmol) en THF anhidro (650 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂ se le añadió KHMDS (solución 1 M en THF, 236 ml, 236 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego se añadió 2-(clorometoxi)etil-trimetilsilano (41,8 ml, 236 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h adicionales. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 10:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (58,0 g, 80%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59-7.55 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.63 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H).

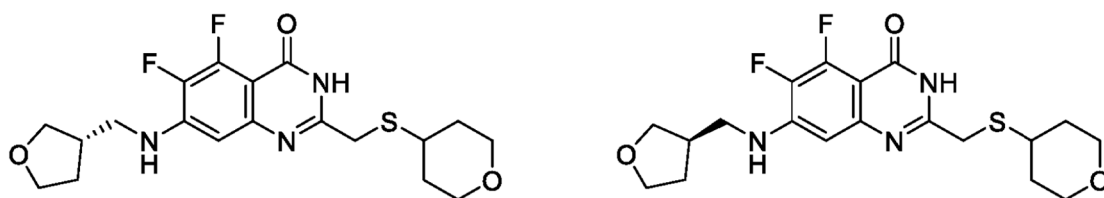
Paso 4: 5,6-Difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 5,6,7-trifluoro-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3-(2-trimetilsililetoxi-metil)quinazolin-4-ona (1,5 g, 3,3 mmol) en DMSO (15 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,99 g, 7,2 mmol) y tetrahidrofuran-3-ilmetanamina (0,40 g, 3,9 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc, 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 32%) como un aceite amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 542,1.

Paso 5: 5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofurano-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 5,6-difluoro-7-(tetrahidrofuran-3-ilmetilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3-(2-trimetilsililetoximetil)quinazolin-4-ona (560 mg, 1,03 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Luego, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 20/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (220 mg, 50%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 412,1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.9 (s, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.58 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.83-3.68 (m, 4H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 323: (S)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona y (R)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona



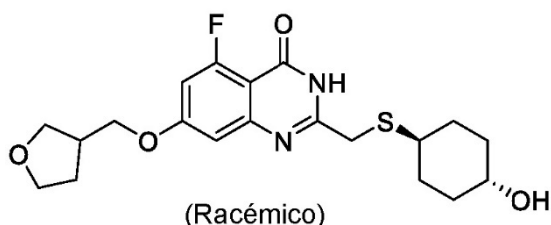
El Ejemplo 322 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IA-3, 3 µm, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de (hexano:DCM 3:1)(dietilamina al 0,1%)): EtOH 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 2,79 minutos y 4,83 minutos.

Ejemplo 323a: LCMS: $[M+H]^+$ 412,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.9 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.64-1.63 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 2H).

Ejemplo 323b: LCMS: $[M+H]^+$ 412,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.9 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.60-6.58

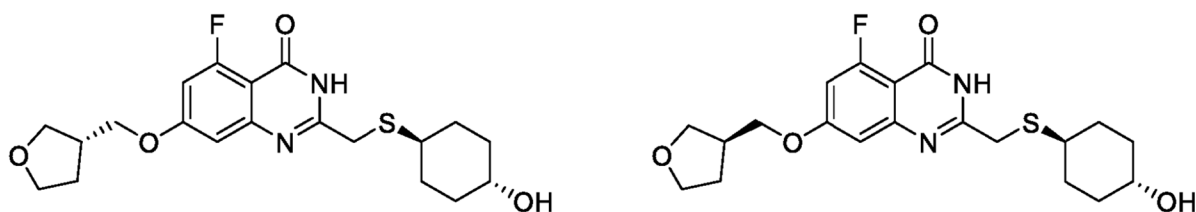
(m, 1H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.64-1.63 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 2H).

Ejemplo 324: 5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de Int-A52 e Int-B11 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 235. LCMS: [M+H]⁺ 409.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.94 (s, 1H), 6.83 (dd, J=12.6, 2.0 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 4H).

Ejemplo 325: 5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil-7-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona y 5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil-7-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona

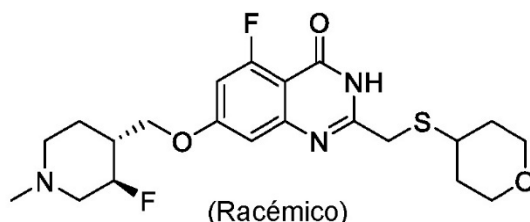


El Ejemplo 324 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IE-3, 3 μm, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de MTBE (dietilamina al 0,1%): MeOH 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min.) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 2,22 minutos y 3,1 minutos.

Ejemplo 325a: LCMS: [M+H]⁺ 409.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.93 (s, 1H), 6.82 (dd, J=12.6, 2.0 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 4H).

Ejemplo 325b: LCMS: [M+H]⁺ 409.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.93 (s, 1H), 6.82 (dd, J=12.6, 2.0 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 4H).

Ejemplo 326: 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolina-4(3H)-ona



Paso 1: 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo

El compuesto del título se preparó en dos pasos a partir de 3-fluoro-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo con un rendimiento global del 8% de acuerdo con el procedimiento descrito en *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 53, 408. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46-4.27 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.80 (dd, J=10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38-1.32 (m, 1H).

Paso 2: (trans)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo (800 mg, 3,43 mmol) y Et₃N (520 mg, 5,14 mmol) en DCM (5 ml) a 0° C se le añadió MsCl (471 mg, 4,12 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,0 g, 94%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44-4.25 (m, 4H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 10H).

Paso 3: 5-fluoro-7-hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de Int-A53 e Int-B1 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 6.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H).

Paso 4: 3-fluoro-4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-7-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo

Se calentó una mezcla de (trans)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,57 mmol), K₂CO₃ (540 mg, 3,87 mmol) y 5-fluoro-7- hidroxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (957 mg, 3,08 mmol) en DMSO (30 ml) a 60° C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de fase inversa (Biotage, columna C18, 0%-60% ACN en agua, 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título (380 mg, 28%) como un sólido marrón. LCMS: [M+H]⁺ 526,2.

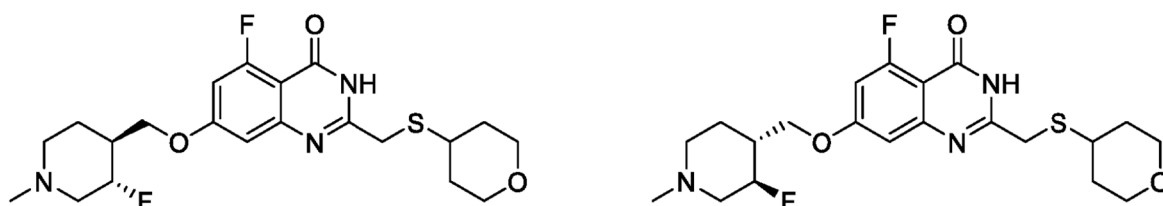
Paso 5: Clorhidrato de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una mezcla de 3-fluoro-4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butilo (380 mg, 0,720 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió una solución 2 M de HCl en EtOAc (5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 95%) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H). No se observan dos protones (C-NH₂⁺-C).

Paso 6: 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de clorhidrato de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (320 mg, 0,690 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió una solución acuosa de formaldehído al 30% (0,2 ml) y NaCNBH₃ (435 mg, 6,93 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Luego se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 35/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 25%) como un sólido amarillo. LCMS: [M+H]⁺ 440,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.64-4.46 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02-1.87 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 3H).

Ejemplo 327: 5-fluoro-7-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona y 5-fluoro-7-(((3R,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-pirano-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

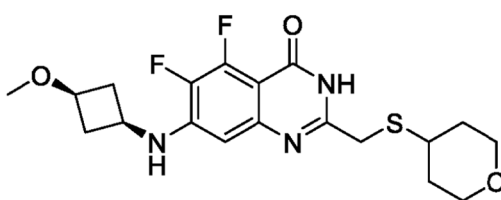


El ejemplo 326 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IE-3, 3 μm, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de (hexano:DCM 1:1): MeOH 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 2,05 minutos y 3,48 minutos.

Ejemplo 327a: HPLC-prep quirál (columna Chiralpak IE-3, 3 μ m, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de [hexano:DCM 1:1]: MeOH 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min) tiempo de retención: 2,05 minutos; LCMS: [M+H]⁺ 440,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H) 3.35-3.34 (m, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 3H); [α]_D=25.6° (c 0.082 g/100 mL, MeOH).

Ejemplo 327b: HPLC-prep quirál (columna Chiralpak IE-3, 3 μ m, 0,46 x 5 cm, eluyendo con un gradiente de [hexano:DCM 1:1]: MeOH 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min) tiempo de retención: 3,48 minutos; LCMS: [M+H]⁺ 440,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H) 3.36-3.35 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 3H); [α]_D=-27.4° (c 0.084 g/100 mL, MeOH).

Ejemplo 328: 5,6-difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 5,6-difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona

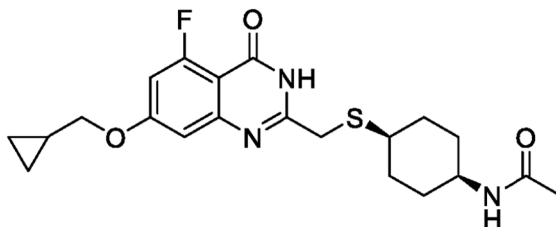
Preparado a partir de 5,6,7-trifluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona y clorhidrato de cis-3-metoxiciclobutanamina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 322, paso 4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.75-3.59 (m, 4H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 2H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Paso 2: 5,6-difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 5,6-difluoro-7-(((cis)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 322, paso 5. LCMS: [M+H]⁺ 412,1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.9 (s, 1H), 7.03 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H).

Ejemplo 329: N-((cis)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida



Paso 1: ((cis)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

Preparado a partir de Int-A49 e Int-B5-cis de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 478,1.

Paso 2: Clorhidrato de 2-(((cis)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

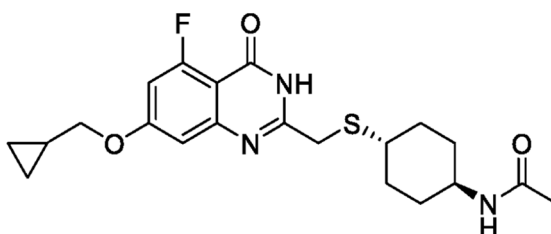
Se agitó una mezcla de ((cis)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,31 mmol) y una solución 2 M de HCl en EtOAc (10 ml, 20

mmol) a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 67%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 378,1.

Paso 3: *N-((cis)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida*

A una solución de clorhidrato de 2-(((cis)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (80 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (96 mg, 0,95 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió anhídrido acético (48 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 57%) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+$ 420,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (br s, 1H), 7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 3.96 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.51-1.50 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 1H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.35-0.34 (m, 2H).

Ejemplo 330: *N-((trans)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida*



Paso 1: *((trans)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamato de terc-butilo*

Preparado a partir de Int-A49 e Int-B5-trans de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: $[M+H]^+$ 478,1

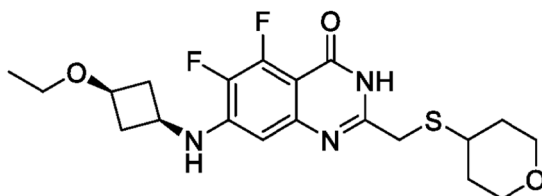
Paso 2: *Clorhidrato de 2-(((trans)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona*

Preparado a partir de ((trans)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)carbamato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 329, paso 2. LCMS: $[M+H]^+$ 378,1.

Paso 3: *N-((trans)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida*

Preparado a partir de clorhidrato de 2-(((trans)-4-aminociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 329, paso 3. LCMS: $[M+H]^+$ 420,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (br s, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.97-6.73 (m, 2H), 3.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.34-1.10 (m, 5H), 0.63-0.55 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H).

Ejemplo 331: *7-(((cis)-3-etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona*



Paso 1: *7-(((cis)-3-Etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona*

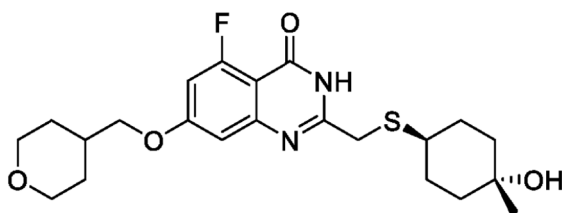
Preparado a partir de 5,6,7-trifluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona y clorhidrato de cis-3-etoxiciclobutanamina de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 322 paso 4. LCMS: $[M+H]^+$ 556,3.

Paso 2: 7-(((*cis*)-3-etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de 7-(((*cis*)-3-etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)quinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 322 paso 5. LCMS: [M+H]⁺ 426,1.

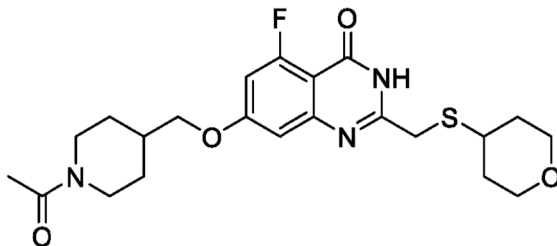
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.9 (s, 1H), 7.03 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.38-3.29 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.10 (t, J=6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 332: 5-Fluoro-2-(((*cis*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona



Preparado a partir de Int-A50 e Int-B16 de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 202. LCMS: [M+H]⁺ 437.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (br s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 3.98 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.07 (s, 3H). Una señal (OH) no observada.

Ejemplo 333: 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de piperidin-4-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento descrito en la Patente de Estados Unidos N° 4.898.871.

Paso 2: Metanosulfonato de (1-acetilpiperidin-4-il)metilo

A una solución de 1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona (3,0 g, 19,1 mmol) y Et₃N (3,86 g, 38,2 mmol) en DCM (15 ml) a 0° C bajo una atmósfera de N₂ se le añadió una solución de MsCl (2,22 ml, 28,6 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 100%) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.43-4.35 (m, 1H), 4.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.20-0.99 (m, 2H).

Paso 3: Ácido 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoico

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO201742380.

Paso 4: 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo

El compuesto del título se sintetizó a partir del ácido 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoico de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO201123989.

Paso 5: 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo

Se calentó una mezcla de metanosulfonato de (1-acetilpiperidin-4-il)metilo (4,55 g, 19,4 mmol), 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (2,6 g, 13,8 mmol) y K_2CO_3 (4,77 g, 34,6 mmol) en DMSO (26 ml) a 80° C en atmósfera de N_2 durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (35 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,52 g, 100%) como un aceite amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ 328,1.

Paso 6: 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo

Se calentó una mezcla de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo (13,0 g, 39,7 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (8,95 ml, 59,6 mmol) y K_2CO_3 (13,7 g, 99,3 mmol) en NMP (80 ml) a 80° C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc, 3/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (15,0 g, 80%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 475,3.

Paso 7: 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-amino-6-fluorobenzoato de metilo

Se agitó a 25° C durante 1 h una solución de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-6-fluorobenzoato de metilo (12,0 g, 25,3 mmol), trietilsilano (2,94 g, 25,3 mmol) y TFA (50,0 ml, 25,3 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (50 ml), se ajustó a pH 8 con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 100/1 a 50/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 76%) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+$ 325,2.

Paso 8: 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(clorometil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona

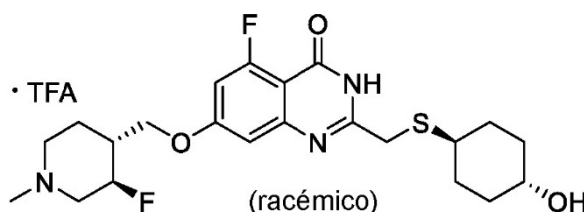
Se calentó una mezcla de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-amino-6-fluorobenzoato de metilo (20,0 g, 55,5 mmol), 2-cloroacetnitrilo (10,5 ml, 166 mmol) y HCl 2 M en solución de dioxano (90,0 ml, 180 mmol) a 80° C durante 2 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se suspendió con agua (80 ml) durante 1 h y luego se filtró. Luego, el sólido se suspendió con una solución de DCM/MeOH 60/1 (40 ml) seguido de una solución de DCM/EtOH 100/1 (60 ml) para proporcionar el compuesto del título (12,0 g, 55%) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ 368,1.

Paso 9: 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

Se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 3 h una mezcla de 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(clorometil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (10,0 g, 27,2 mmol), NaOH acuoso 2 M (54,4 ml, 109 mmol) e Int-B1 (5,23 g, 32,6 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se diluyó con agua (1 l) y se ajustó a pH 1 con una solución acuosa de HCl 2 M. La mezcla se agitó durante 15 min y luego se dejó en reposo durante 1 día. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (10,0 g, 82%) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+$ 450,1;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.2 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.30-1.05 (m, 2H).

Ejemplo 334: Ácido trifluoroacético de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona



Paso 1: 5-Fluoro-7-hidroxi-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de Int-A53 (500 mg, 2,19 mmol) e Int-B11 (434 mg, 3,28 mmol) en DMSO (6 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió K_2CO_3 (604 mg, 4,37 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH, 30/1 a

10/1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (480 mg, 68%) como un sólido marrón. LCMS: $[M+H]^+$ 325,1.

Paso 2: (trans)-3-fluoro-4-(((5-fluoro-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado a partir de 5-fluoro-7-hidroxi-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona y (trans)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 326, paso 4. LCMS: $[M+H]^+$ 540,3.

Paso 3: Clorhidrato de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona

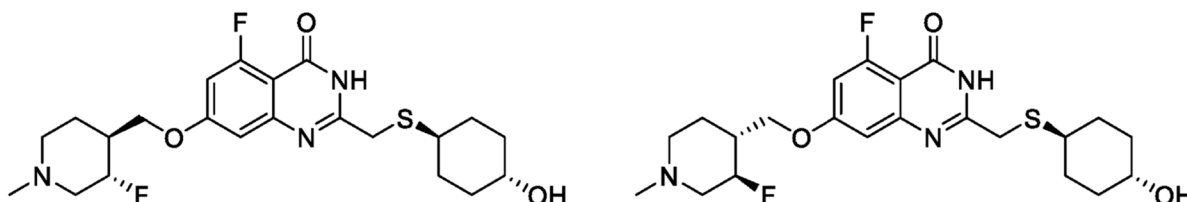
Preparado a partir de (trans)-3-fluoro-4-(((5-fluoro-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolina-7-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 326, paso 5. LCMS: $[M+H]^+$ 440,2.

Paso 4: Ácido trifluoroacético de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona

Preparado a partir de clorhidrato de 5-fluoro-7-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 326, paso 6. La purificación por HPLC-prep (columna Agilent 10 prep-C18, 10 μ m, 250x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de MeOH en agua con TFA al 0,1%, a un caudal de 20 ml/min) dio el compuesto del título con un rendimiento del 48%. LCMS: $[M+H]^+$ 454,1;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.2 (br s, 1H), 10.2-9.67 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 2H), 5.21-4.68 (m, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.83-3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.50-3.27 (m, 2H), 3.24-2.97 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.33-2.07 (m, 2H), 2.03-1.63 (m, 5H), 1.30-1.10 (m, 4H).

Ejemplo 335: 5-fluoro-7-(((3S,4S)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona y 5-fluoro-7-(((3R,4R)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((trans)-4-hidrox ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona



El Ejemplo 334 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak IE-3, 3 μ m, 0,46 x 10 cm, eluyendo con un gradiente de MeOH:DCM 50:50 a un caudal de 1,0 ml/min) para proporcionar los compuestos del título con tiempos de retención de 1,85 minutos y 4,13 minutos.

Ejemplo 335a:

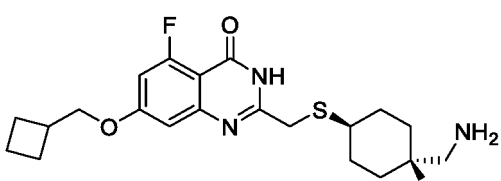
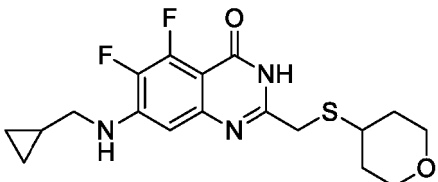
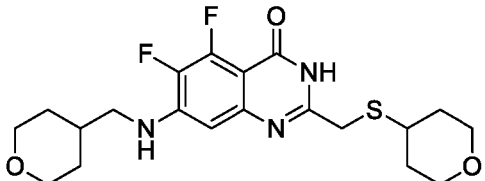
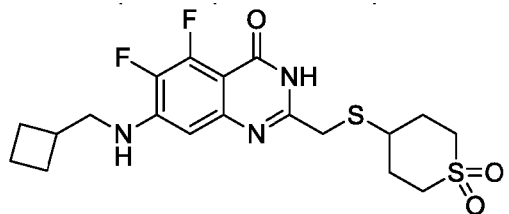
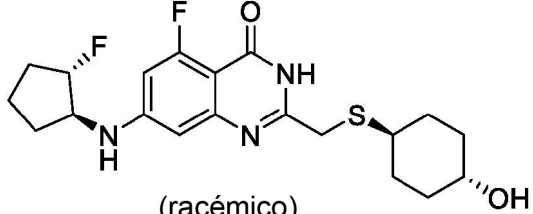
LCMS: $[M+H]^+$ 454,2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97-1.79 (m, 8H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.26-1.11 (m, 5H).

Ejemplo 335b:

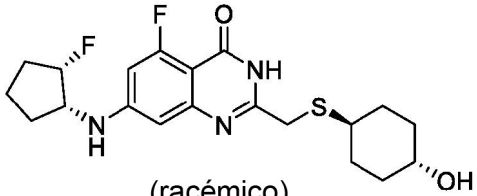
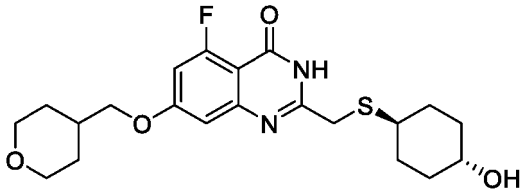
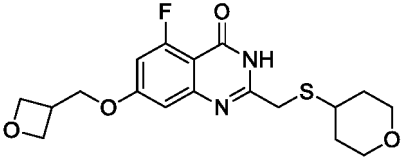
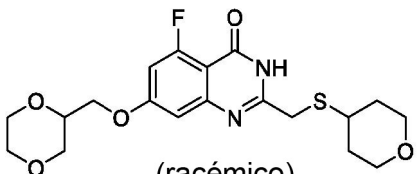
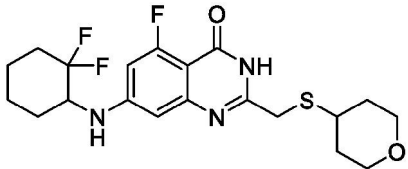
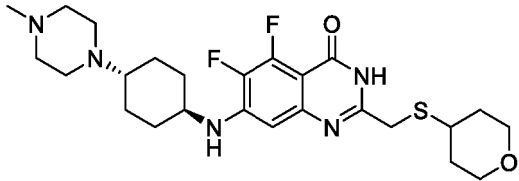
LCMS: $[M+H]^+$ 454,2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 6.91-6.88 (m, 2H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.79 (m, 8H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.28-1.11 (m, 5H).

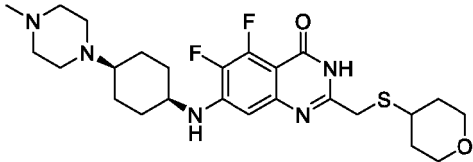
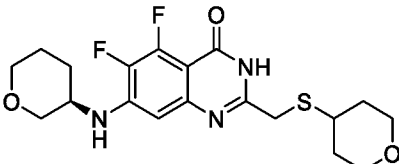
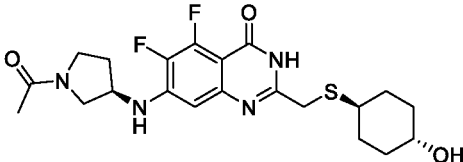
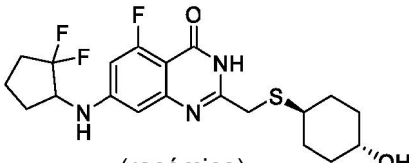
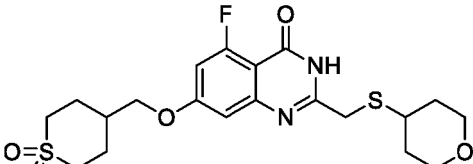
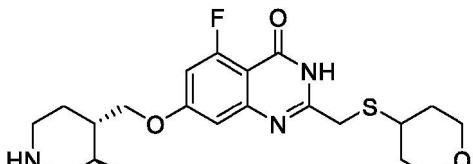
En la Tabla 11 se proporcionan compuestos de ejemplo adicionales de la invención preparados mediante los métodos descritos en la presente.

Tabla 11

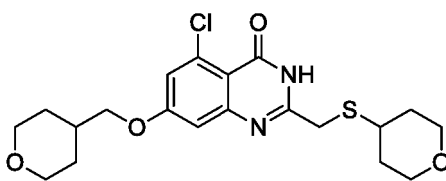
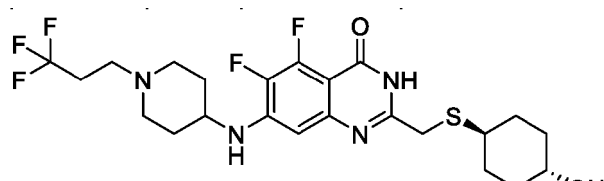
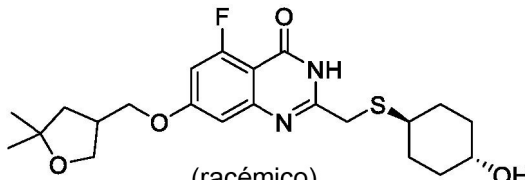
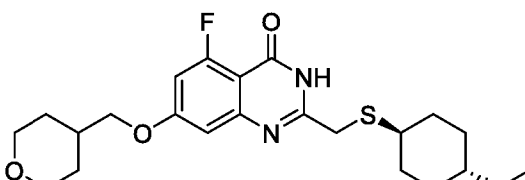
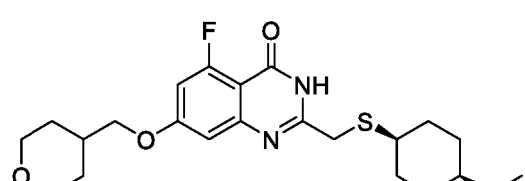
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
Ejemplo 336	 2-((((<i>trans</i>)-4-(Aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona	424.1
Ejemplo 337	 7-((Ciclopropilmetil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	382.0
Ejemplo 338	 5,6-Difluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	426.1
Ejemplo 339	 7-((Ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona	444.0
Ejemplo 340	 (racémico) 5-Fluoro-7-(((<i>trans</i>)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	410.1

(continuación)

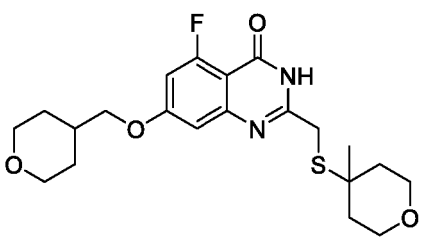
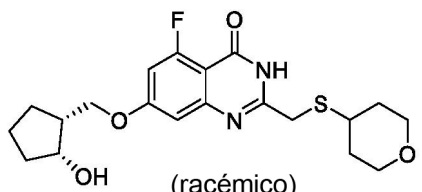
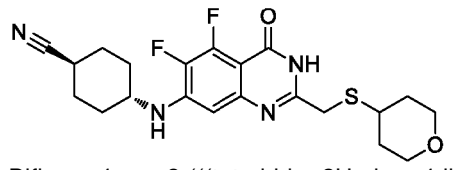
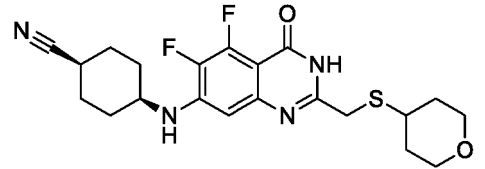
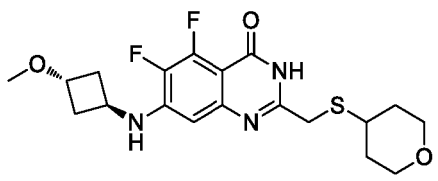
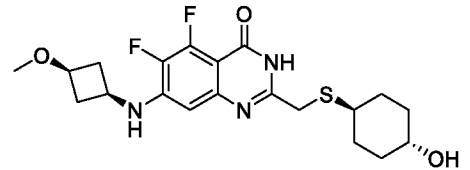
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 Ejemplo 341	 (racémico) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona	410.1
15 20 Ejemplo 342	 5-Fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	423.0
25 30 Ejemplo 343	 5-Fluoro-7-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	381.1
35 40 Ejemplo 344	 (racémico) 7-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	411.0
45 50 Ejemplo 345	 (racémico) 7-((2,2-Difluorociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	428.1
55 60 Ejemplo 346	 5,6-Difluoro-7-(((<i>trans</i>)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	508.1

(continuación)		
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 347	 5,6-Difluoro-7-(((<i>cis</i>)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro- 2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	508.1
15 Ejemplo 348	 (<i>R</i>)-5,6-Difluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	412.0
25 Ejemplo 349	 7-(((<i>R</i>)-1-Acetilpirrolidin-3-il)amino)-5,6-difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	453.0
35 Ejemplo 350	 (racémico) 7-((2,2-Difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	428.0
45 Ejemplo 351	 7-((1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	457.0
55 Ejemplo 352	 (racémico) 5-Fluoro-7-(((<i>trans</i>)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	426.0

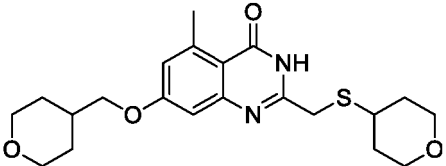
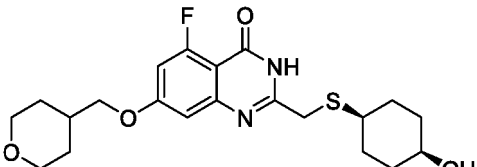
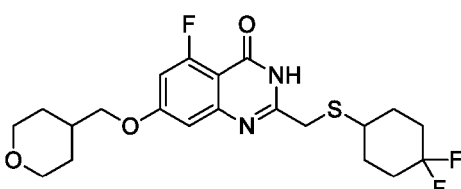
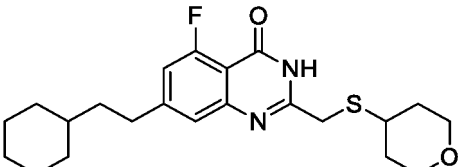
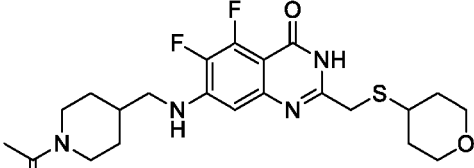
(continuación)

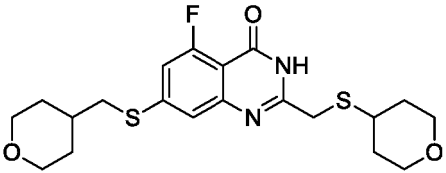
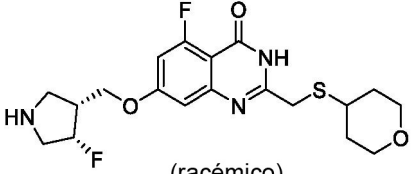
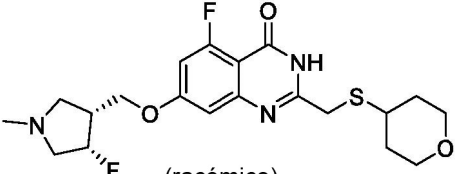
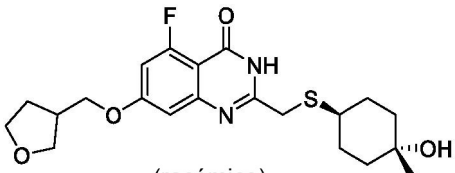
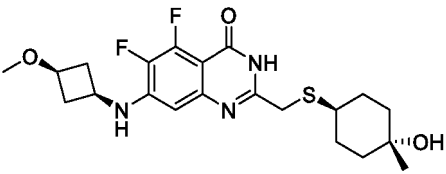
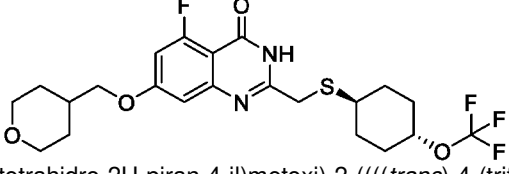
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 353	 5-Cloro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	425.0
15 Ejemplo 354	 5,6-Difluoro-2-((((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	521.0
25 Ejemplo 355	 (racémico) 7-((5,5-Dimetiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-((((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	437.1
35 Ejemplo 356	 5-Fluoro-2-((((<i>trans</i>)-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	437.1
45 Ejemplo 357	 5-Fluoro-2-((((<i>cis</i>)-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	437.1

(continuación)

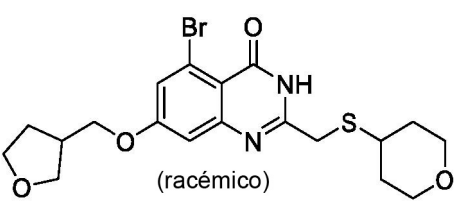
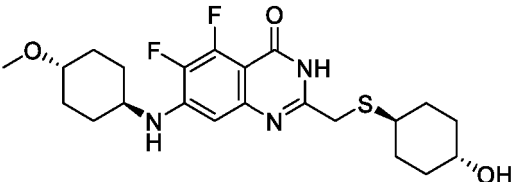
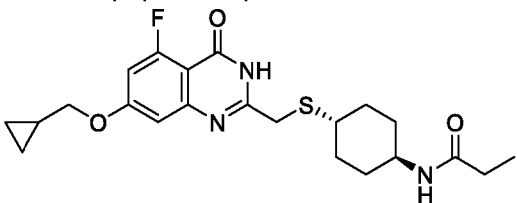
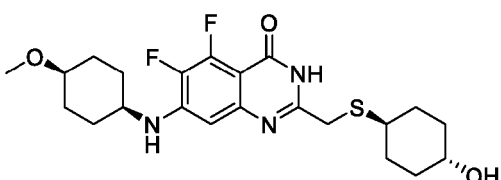
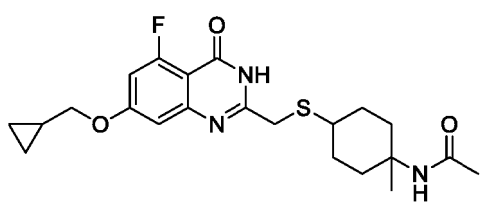
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 15 Ejemplo 358	 5-Fluoro-2-(((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	423.1
20 25 Ejemplo 359	 (racémico) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-2-hidroxiciclopentil)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	409.1
30 35 Ejemplo 360	 (<i>trans</i>)-4-((5,6-Difluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-yl)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo	435.1
40 45 Ejemplo 361	 (<i>cis</i>)-4-((5,6-Difluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-yl)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo	435.1
50 55 Ejemplo 362	 5,6-Difluoro-7-(((<i>trans</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	412.0
60 Ejemplo 363	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>cis</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)quinazolin-4(3H)-ona	426.0

(continuación)

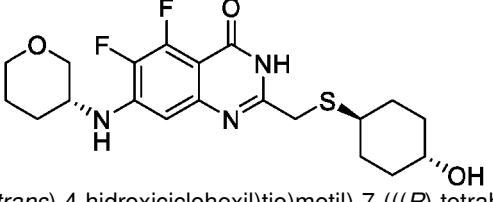
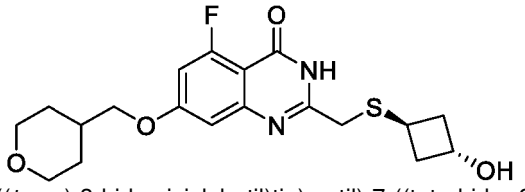
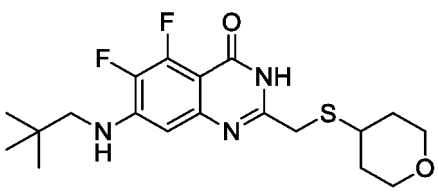
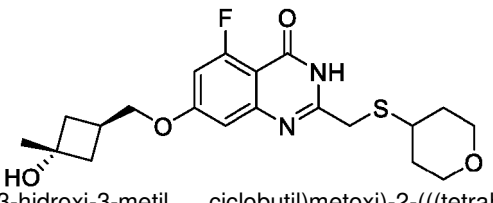
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 364	 5-Metil-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	405.0
15 Ejemplo 365	 5-Fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	423.1
25 Ejemplo 366	 2-(((4,4-Difluorociclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	443.0
35 Ejemplo 367	 (racémico) 7-(((1-Acetilpirrolidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	436.1
45 Ejemplo 368	 7-(2-Ciclohexiletil)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	405.1
55 Ejemplo 369	 7-(((1-Acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	467.1

(continuación)		
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 370	 5-Fluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)tio)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	425.0
15 Ejemplo 371	 (racémico) 5 -Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-4-fluoropirrolidin-3 -il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	412.1
25 Ejemplo 372	 (racémico) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H- piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	426.1
35 Ejemplo 373	 (racémico) 5-Fluoro-2-((((<i>cis</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	423.1
45 Ejemplo 374	 5,6-Difluoro-2-((((<i>cis</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>cis</i>)-3 -metoxiciclobutil)amino)quinazolin-4(3H)-ona	440.1
55 Ejemplo 375	 5-Fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-((((<i>trans</i>)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	491.0

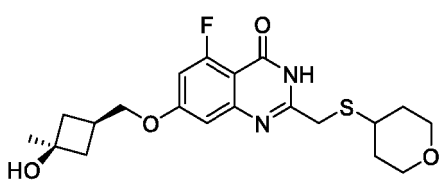
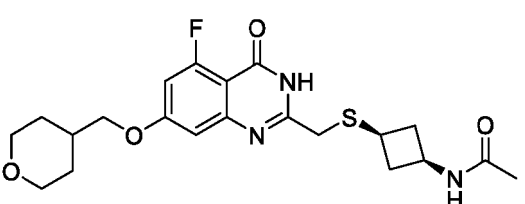
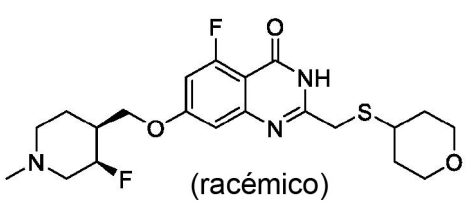
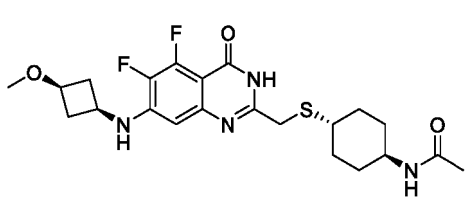
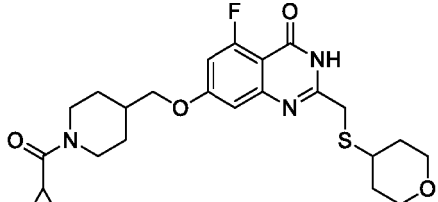
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 Ejemplo 376	 (racémico) 5-Bromo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	455.0
15 20 Ejemplo 377	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>trans</i>)-4-metoxiciclohexil)amino)quinazolin-4(3H)-ona	454.1
25 30 Ejemplo 378	 N-(((<i>trans</i>)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)propionamida	434.1
35 40 Ejemplo 379	 5,6-Difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>cis</i>)-4-metoxiciclohexil)amino)quinazolin-4(3H)-ona	454.1
45 50 Ejemplo 380	 N-(4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil) tio)-1-metilciclohexil)acetamida	434.1

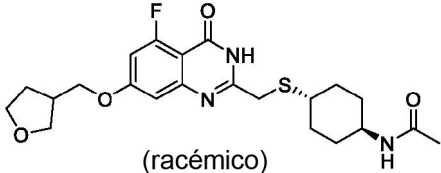
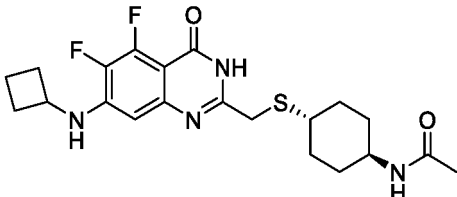
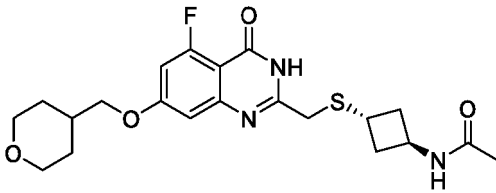
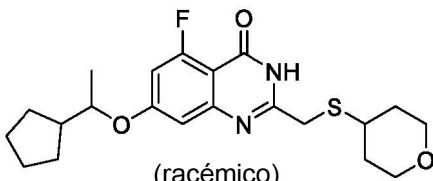
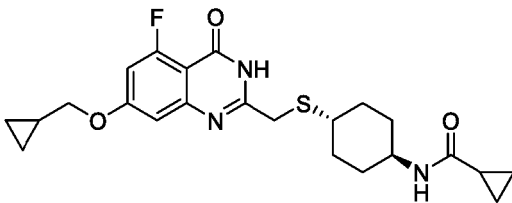
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 Ejemplo 381	 5,6-Difluoro-2-((((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((<i>R</i>)-tetrahidro-2H- piran-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona	426.1
15 20 Ejemplo 382	 5-Fluoro-2-((((<i>trans</i>)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il) metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	395.1
25 30 Ejemplo 383	 (racémico) 4-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)- 3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo	402.1
35 40 Ejemplo 384	 5,6-Difluoro-7-(neopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil) quinazolin-4(3H)-ona	398.1
45 50 Ejemplo 385	 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-3-hidroxi-3-metil ciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran- 4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	409.1

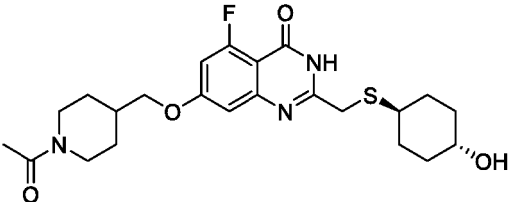
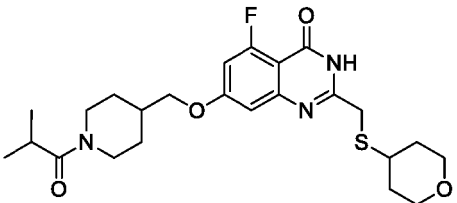
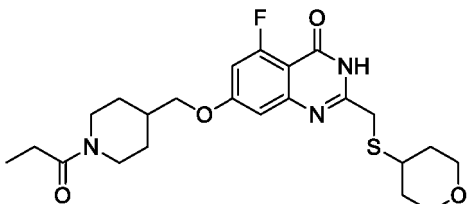
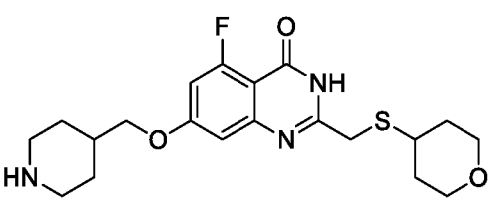
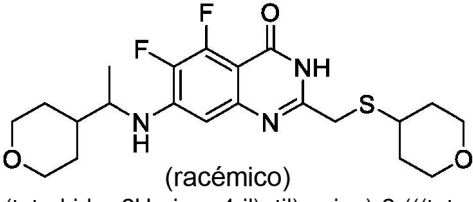
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 386	 5-Fluoro-7-(((<i>trans</i>)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H- piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	409.1
15 Ejemplo 387	 N-(((<i>cis</i>)-3-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4- dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclobutil)acetamida	436.1
25 Ejemplo 388	 (racémico) 5-Fluoro-7-(((<i>cis</i>)-7-fluoro-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran- 4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	440.1
35 Ejemplo 389	 N-(((<i>trans</i>)-4-(((5,6-Difluoro-7-(((<i>cis</i>)-3-metoxiciclobutil)amino)-4-oxo-3,4- dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida	467.1
45 Ejemplo 390	 7-((1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H- piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	476.1

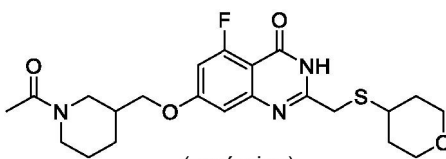
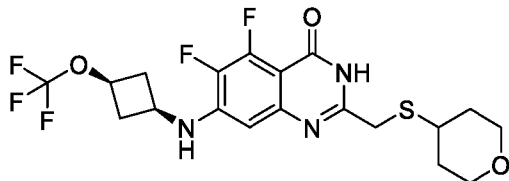
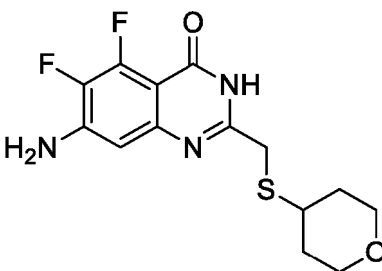
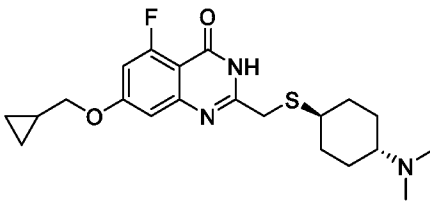
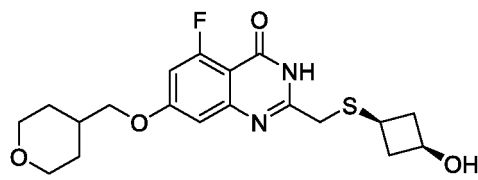
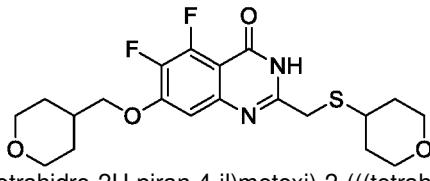
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 391	 (racémico) N-((<i>trans</i>)-4-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida	450.1
15 Ejemplo 392	 N-((<i>trans</i>)-4-(((7-(Ciclobutilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida	437.1
25 Ejemplo 393	 N-((<i>trans</i>)-3-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclobutil)acetamida	436.1
35 Ejemplo 394	 (racémico) 7-(1-Ciclopentiletoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-yl)tio)metil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	407.1
45 Ejemplo 395	 N-((<i>trans</i>)-4-(((7-(Ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida	446.1

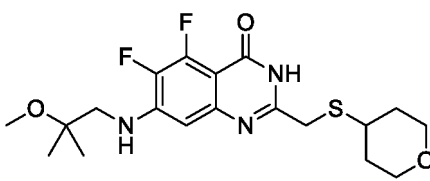
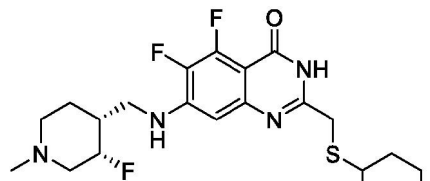
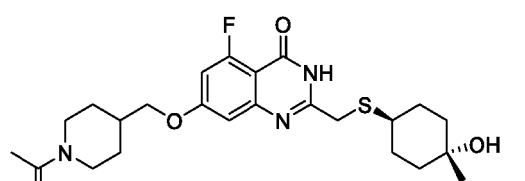
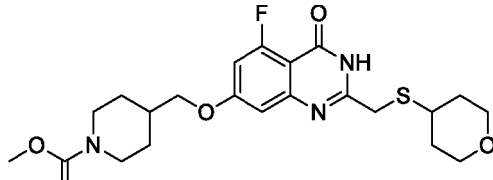
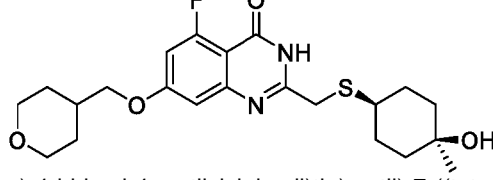
(continuación)

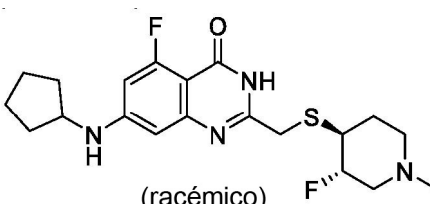
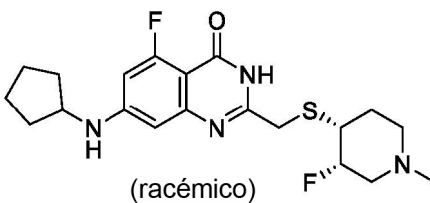
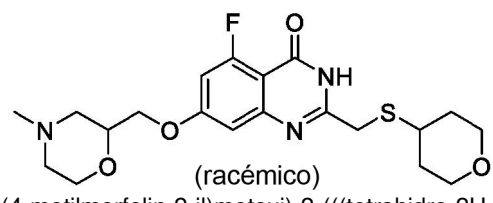
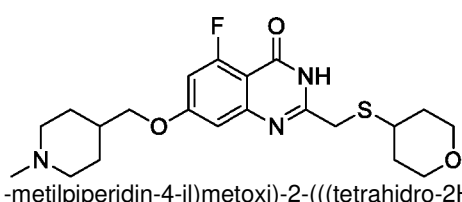
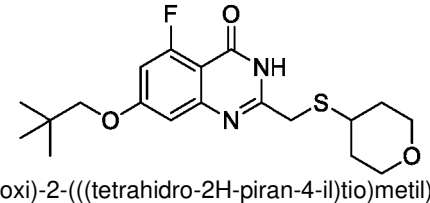
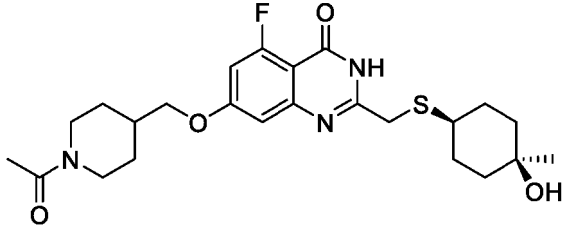
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 Ejemplo 396	 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona	464.1
15 20 Ejemplo 397	 5-Fluoro-7-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	478.1
25 30 Ejemplo 398	 5-Fluoro-7-((1-propionilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	464.1
35 40 Ejemplo 399	 5-Fluoro-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	408.1
45 50 Ejemplo 400	 (racémico) 5,6-Difluoro-7-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	440.1

(continuación)

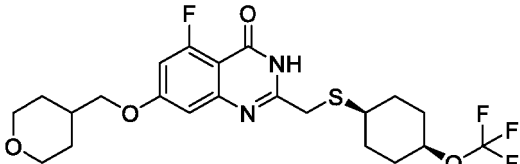
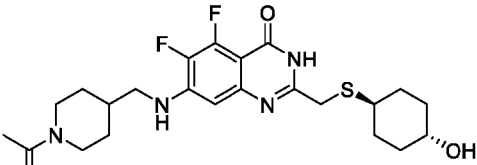
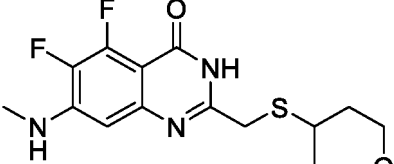
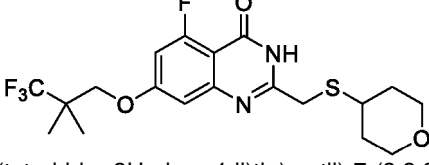
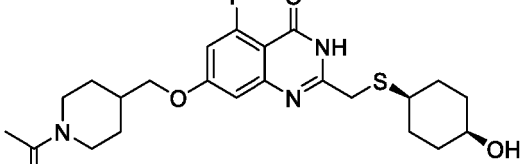
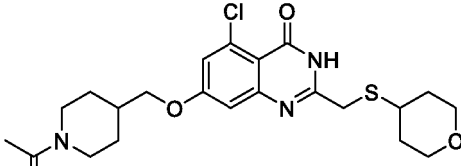
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 401	 (racémico) 7-((1-Acetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	450.1
10 Ejemplo 402	 5,6-Difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((cis)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)amino)quinazolin-4(3H)-ona	466.0
15 Ejemplo 403	 7-Amino-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	328.0
20 Ejemplo 404	 7-(Ciclopropilmetoxi)-2-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona	406.1
25 Ejemplo 405	 5-Fluoro-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	395.1
30 Ejemplo 406	 5,6-Difluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	427.0

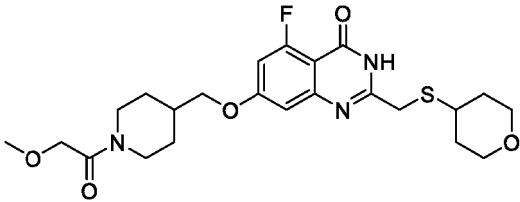
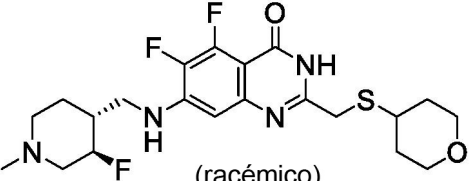
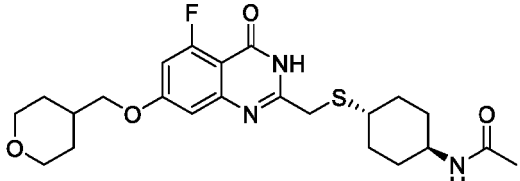
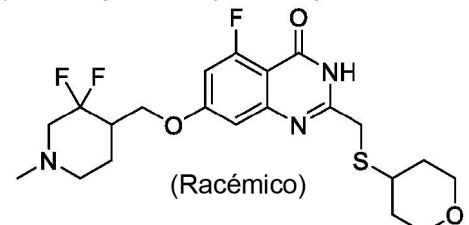
(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 407	 5,6-Difluoro-7-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il) tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	414.1
15 Ejemplo 408	 (racémico) 5,6-Difluoro-7-(((<i>cis</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahidro- 2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	457.1
30 Ejemplo 409	 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil) tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	478.1
40 Ejemplo 410	 4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4- dihidroquinazolin-7-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo	466.0
50 Ejemplo 411	 5-Fluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona	437.1

(continuación)		
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 412	 (racémico) 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((((<i>trans</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	409.2
15 Ejemplo 413	 (racémico) 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((((<i>cis</i>)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	409.0
30 Ejemplo 414	 (racémico) 5-Fluoro-7-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	424.0
40 Ejemplo 415	 5-Fluoro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	422.1
50 Ejemplo 416	 5-Fluoro-7-(neopentiloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4 (3H)-ona	381.1
60 Ejemplo 417	 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-((((<i>trans</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	478.1

(continuación)

Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 Ejemplo 418	 5-Fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((<i>cis</i>)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona	491.1
15 Ejemplo 419	 7-(((1-Acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((<i>trans</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona	481.0
25 Ejemplo 420	 5,6-Difluoro-7-(metilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	341.9
35 Ejemplo 421	 5-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)quinazolin-4(3H)-ona	435.0
45 Ejemplo 422	 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((<i>cis</i>)-4-hidroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3H)-ona	464.1
55 Ejemplo 423	 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-cloro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	466.0

(continuación)		
Ejemplo	Estructura/Nombre	MS [M+H] ⁺
5 10 Ejemplo 424	 5-Fluoro-7-((1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona	480.0
15 20 Ejemplo 425	 5,6-Difluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (racémico)	457.0
25 30 Ejemplo 426	 N-((trans)-4-(((5-Fluoro-4-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida	464.1
35 40 45 Ejemplo 427	 7-((3,3-Difluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona (Racémico)	458.0

Ejemplo A. Ensayo enzimático para la inhibición de PARP14

El dominio catalítico de PARP14 humana (residuos 1611 a 1801, N° de registro de GenBank NM_017554) se sobreexpresó en células de *Escherichia coli*. Se usó una etiqueta de fusión His-TEV N-terminal para purificar la proteína de los lisados celulares. La etiqueta His-TEV se dejó en la proteína para su uso en el ensayo enzimático.

La inhibición enzimática de PARP14 se midió usando un inmunoensayo de fluorescencia de lantánidos potenciado por disociación (DELFI) que monitorizaba la automodificación de PARP14 mediante el dinucleótido de nicotinamida adenina biotinilado (biotina-NAD). Se colocó 1 µl de una curva de respuesta a la dosis de cada compuesto de prueba en microplacas blancas recubiertas de níquel de 384 pocillos (Thermo) usando un Mosquito (TTP Labtech). Las reacciones se realizaron en un volumen de 50 µl mediante la adición de 40 µl de PARP14 en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH = 8, NaCl 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, DTT 2 mM y Tween20 al 0,002%), incubando con el compuesto de prueba a 25° C durante 30 min, luego se añaden 10 µl de biotina-NAD (Biolog). Las concentraciones finales de PARP14 y biotina-NAD son 50 nM y 3 µM, respectivamente. Las reacciones prosiguieron a 25° C durante 3 h, luego se inactivaron con 5 µl de dinucleótido de nicotinamida adenina 10 mM sin modificar (Sigma-Aldrich). Las reacciones inactivadas se lavaron 3 veces con 100 µl de tampón de lavado TBST (Tris-HCl 50 mM, NaCl

150 mM y Tween20 al 0,1%). A continuación, a la placa lavada y secada se le añadieron 25 µl de estreptavidina DELFIA Europium-N1 (Perkin Elmer) diluida en tampón de ensayo DELFIA (Perkin Elmer). Después de una incubación de 30 min a 25° C, la placa se lavó 5 veces con tampón de lavado TBST. Finalmente, se añadieron 25 µl de solución de mejora DELFIA. Después de una incubación de 5 min, la placa se leyó en un lector de placas Envision equipado con un espejo superior LANCE/DELFA (Perkin Elmer) usando excitación de 340 nm y emisión de 615 nm para medir la cantidad de Europio presente en cada pocillo, informando sobre la cantidad de biotina-NAD que se transfirió en la reacción de automodificación. Se usaron pocillos de control que contenían un control negativo de vehículo de DMSO al 2% o un control positivo de 100 µM de rucaparib para calcular el % de inhibición como se describe a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times \frac{ex615_{compd} - ex615_{min}}{ex615_{max} - ex615_{min}}$$

donde $ex615_{compd}$ es la emisión del pocillo tratado con compuesto, $ex615_{min}$ es la emisión del pocillo de control positivo tratado con rucaparib y $ex615_{max}$ es la emisión del pocillo de control negativo tratado con DMSO.

Los valores de % de inhibición se representaron gráficamente en función de la concentración del compuesto y se aplicó el siguiente ajuste de 4 parámetros para obtener los valores de IC_{50} :

$$Y = Inferior + \frac{(Superior - Inferior)}{(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{Coeficiente\ de\ Hill})}$$

donde normalmente se permite que la parte superior e inferior floten, pero pueden fijarse en 100 o 0 respectivamente en un ajuste de 3 parámetros. Normalmente se permite que el coeficiente de Hill flote, pero también puede fijarse en 1 en un ajuste de 3 parámetros. Y es el % de inhibición y X es la concentración del compuesto.

Los datos de IC_{50} para los compuestos del Ejemplo se proporcionan a continuación en la Tabla A-1 (“+” es <1 µM; “++” es ≥1 µM <10 µM; y “+++” es ≥10 µM).

Tabla A-1

Nº de Ejemplo	IC_{50} PARP14 (µM)
1	+++
2	+
3	++
4	+++
5	++
6	++
7	+++
8	+
9	++
10	+++
11	+++
12	++
13	+
14	++
15	++
16	++
17	++

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
18	+
19	+++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	++
25	+++
26	++
27	++
28	+++
29	++
30	++
31	++
32	++
33	+
34	+
35	+
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	+
45	++
46	++
47	++
48	++
49	++
50	++
51	+
52	++
53	+
54	++

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
55	++
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	++
64	+
65	++
66	+
67	+
68	++
69	+
70	++
71	++
72	+++
73	+
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+
80	+
81	++
82	++
83	++
84	++
85	++
86	++
87	++
88	+++
89	++
90	++
91	++

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
92	++
93	+++
94	+
95	++
96	++
97	++
98	+
99	++
100	+
101	+
102	+
103	+
104	++
105	+
106	++
107	+
108	+
109	++
110	++
111	++
112	++
113	+++
114	++
115	+
116	+
117	++
118	++
119	+
120	+++
121	+
122	+
123	+
124	+
125	++
126	++
127	+++
128	++

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
129	++
130	++
131	++
132	+++
133	+++
134	++
135	+++
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	++
142	+
143	++
144	++
145	+
146	+
147	+
148	+
149	++
150	++
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	++
157	+
158	++
159	++
160	++
161	++
162	+
163	++
164	++
165	+

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
166	+
167	++
168	++
169	+
170	+
171	+
172	+
173	++
174	+
175	++
176	+
177	+
178	++
179	+
180	+
181	+
182	++
183	++
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+++
189	++
190	+
191	++
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	++
199	+
200	+
201	+
202	++

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
203	+
204	++
205	+
206	+
207	+++
208	+
209	+
210	+
211a	+
211b	+
212	+
213a	+
213b	+
214	+
215	+
216	++
217	+
218	+
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++
225	+++
226	+
227	++
228	++
229	+
230	++
231	+
232	+
233	+
234	++
235	+
236	+
237	+

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
238	+
239a	+
239b	+
240	+
241	+
242	++
243	+
244	+
245	++
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+++
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	++
273	+

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	++
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	++
298	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+
306	++
307	+
308	+
309	+
310	+

(continuación)

	Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
5	311	++
	312	+
	313	+
10	314	+
	315	+
	316	+
15	317	+
	318	+
	319	+
20	320	+
	321a	+
	321b	+
25	322	+
	323a	+
	323b	+
30	324	+
	325a	+
	325b	+
35	326	+
	327a	+
	327b	+
40	328	+
	329	+
	330	+
45	331	+
	332	+
	333	+
	334	+
50	335a	+
	335b	+
55	336	++
	337	+
	338	+
	339	+
60	340	+
	341	+
65	342	+

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
343	+
344	+
345	+
346	+
347	+
348	+
349	+
350	+
351	+
352	++
353	+
354	+
355	+
356	+
357	+
358	+
359	+
360	+
361	+
362	+
363	+
364	+
365	+
366	+
367	+
368	++
369	+
370	+
371	+
372	+
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+
379	+

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	+
386	+
387	+
388	+
389	+
390	+
391	+
392	+
393	+
394	+
395	+
396	+
397	+
398	+
399	+
400	+++
401	+
402	+
403	+++
404	+
405	+
406	+
407	++
408	++
409	+
410	+
411	+
412	+
413	+
414	+
415	+
416	+

(continuación)

Nº de Ejemplo	IC ₅₀ PARP14 (µM)
417	+
418	+
419	+
420	+
421	+
422	+
423	+
424	+
425	+
426	+
427	+

Ejemplo B: Niveles de expresión de ARNm de PARP14 en varios tipos de cáncer

La Figura 1 ilustra los niveles de expresión de ARNm de PARP14 en varios tipos de cáncer, en comparación con su tejido normal coincidente. Los datos de secuenciación de ARN se descargaron de The Cancer Genome Consortium (TCGA) y se analizaron. Los puntos individuales representan valores de muestras individuales, los recuadros representan el intercuartil o el 50% medio de los datos con líneas horizontales que representan la mediana del grupo, líneas verticales que representan los cuartiles superior e inferior de los datos. Es evidente que el ARNm de PARP14 es más alto, en comparación con el tejido normal, en varios tipos de cáncer. BLCA=cáncer de vejiga, BRCA=cáncer de mama, ESCA=cáncer de esófago, HNSC=cáncer de cabeza y cuello, KIRP=cáncer de riñón papilar, KIRC=cáncer de riñón de células claras, READ=cáncer de recto, STAD=cáncer de estómago, THCA=cáncer de tiroides, UCEC: cáncer de útero. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, prueba de Wilcoxon.

Ejemplo C: Reducción de la producción de IL-10 en células por tratamiento con inhibidores de PARP14

Las Figuras 2A y 2B ilustran que el tratamiento in vitro con varios inhibidores de PARP14 disminuye la producción de IL-10 en macrófagos de tipo M2 estimulados por IL-4. La Figura A) Disposición experimental. Los monocitos se aislaron de sangre humana periférica y se cultivaron en presencia de inhibidores de M-CSF y PARP14 (a 10 o 3 µM) durante 96 h. M-CSF diferencia monocitos en macrófagos M-0. Posteriormente, el medio se reemplazó con medio renovado que contenía inhibidores de IL-4 y PARP14 (a 10 o 3 µM), y las células se incubaron durante otras 48 h. Figura B) Niveles de IL-10 en sobrenadante de cultivo tisular, medidos por ELISA, de células tratadas como se describe en A.

*p<0,5, **p<0,01, ***p<0,001; la significancia estadística se determinó por el método de Holm-Sidak.

Aislamiento de monocitos humanos primarios de sangre completa: Los monocitos primarios se aislaron de sangre completa (iSPECIMEN; 500 ml) recogida de donantes sanos. La sangre se diluyó en una proporción de 1:1 con tampón EasySep (STEMCELL Technologies 20144) y se colocó en capas sobre linfoprep (STEMCELL Technologies 07811) en tubos SepMate (STEMCELL Technologies 85450) para el aislamiento de PBMC de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las PBMC aisladas se agruparon, se lavaron con tampón EasySep, se volvieron a suspender en el volumen adecuado de solución de cloruro de amonio (STEMCELL Technologies 07850; 10-15 ml) para la lisis de glóbulos rojos y se agitaron suavemente durante 10 minutos. El volumen total se aumentó a 40 ml con tampón EasySep para diluir la lisis de RBC, luego las células se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos. Se usó tampón EasySep nuevo para volver a suspender las PBMC para el recuento. Se usó el kit de aislamiento de monocitos humanos EasySep (STEMCELL Technologies 19359) para aislar monocitos de la población de células PBMC de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La población celular de monocitos enriquecida se volvió a suspender en tampón EasySep nuevo para contar y sembrar para ensayos posteriores.

Diferenciación de monocitos a macrófagos, polarización M2 e inhibición de PARP14: los monocitos se sembraron el día 0 en medio de macrófagos ImmunoCult SF (STEMCELL Technologies 10961) que contenía 50 ng/ml de M-CSF (STEMCELL Technologies 78057) a una densidad de 1 millón de células por 1 ml de medio en placas de 12 pocillos y se dejó crecer y diferenciarse en macrófagos durante 6 días. El día 4, se añadió a cada pocillo la mitad del volumen inicial de medio. Seis días después de la siembra de monocitos, las células se trataron con 3 ng/ml de IL-

4 humana recombinante (STEMCELL Technologies 78045) y se recogieron muestras (medios y células) a las 24, 48 y 72 horas. Las células se trataron con inhibidores de PARP14 (Ejemplos 102, 108 y 115) o DMSO el día 2 o el día 4 después de sembrar a 10 $\mu\text{mol/l}$ y 3 $\mu\text{mol/l}$.

5 Determinación de IL-10: Los niveles de IL-10 en los sobrenadantes de macrófagos M2 primarios humanos se determinaron con el kit ELISA IL-10 (STEMCELL Technologies 02013) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, los sobrenadantes se recogieron en los puntos temporales indicados y se eliminaron las células flotantes antes de almacenarse a -80°C hasta que estuvieron listos para su uso. Los sobrenadantes se diluyeron en una proporción de 1:3 para el ensayo y las concentraciones se determinaron a partir de la curva estándar de IL-10 del kit y se normalizaron a la proteína celular total.

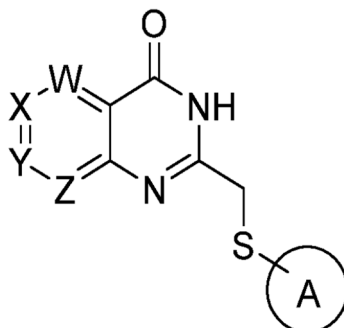
Ejemplo D: inhibición del crecimiento tumoral mediante tratamiento con un inhibidor de PARP14

15 Las Figuras 3A y 4A ilustran que un inhibidor de PARP14 (Ejemplo 235) reduce el crecimiento tumoral en los modelos singénicos murinos (A) 4T1 y (B) LL/2. Para el estudio 4T1 (Figuras 3A y 3B), se inocularon ortotópicamente a ratones hembra BALB/c en la almohadilla de grasa mamaria 1×10^5 células 4T1 (ATCC, CRL-2539TM) para el desarrollo del tumor. Siete días después de la inoculación del tumor, se seleccionaron 16 ratones con un tamaño de tumor que variaba entre 41 y 78 mm^3 (tamaño medio de tumor de 56 mm^3) y se asignaron a 2 grupos mediante aleatorización estratificada con 8 ratones en cada grupo en función de sus volúmenes tumorales. Los tratamientos se iniciaron desde el día siguiente posterior a la aleatorización (definido como día de aleatorización D0) y se trataron con vehículo (metilcelulosa al 0,5% + Tween 80 al 0,2%) o el compuesto del Ejemplo 235 (500 mg/kg PO BID*21 días). Los tamaños de los tumores se midieron tres veces a la semana durante el tratamiento. Todo el estudio se terminó el D20. Se observó una inhibición del crecimiento tumoral del 31% para el grupo de tratamiento frente al grupo de vehículo.

25 Para el estudio LL/2 (Figuras 4A-4C), se inocularon a ratones hembra C57BL/6 por vía subcutánea en el costado derecho 5×10^4 LL/2 células (ATCC, CRL-1642TM) para el desarrollo del tumor. Cinco días después de la inoculación del tumor, se seleccionaron 16 ratones con un tamaño de tumor que variaba entre 37 y 72 mm^3 (tamaño medio de tumor de 51 mm^3) y se asignaron a 2 grupos mediante aleatorización estratificada con 8 ratones en cada grupo en función de sus volúmenes tumorales. Los tratamientos se iniciaron desde el día siguiente posterior a la aleatorización (definido como día de aleatorización D0) y se trataron con vehículo (metilcelulosa al 0,5% + Tween 80 al 0,2%) o el compuesto del Ejemplo 235 (500 mg/kg PO BID*21 días). Los tamaños de los tumores se midieron tres veces a la semana durante el tratamiento. Todo el estudio finalizó el D21. Se observó una inhibición del crecimiento tumoral del 63% para el grupo de tratamiento frente al grupo de vehículo.

35 Se representaron en gráficos el volumen tumoral medio y SEM para ambos estudios y se muestran en las Figuras 3A y 4A. La significancia estadística, calculada usando comparaciones múltiples ANOVA de 2 vías en las que cada grupo de tratamiento se comparó con el control del vehículo, se indica mediante un asterisco. Se realizaron estadísticas en grupos con menos del 20% de pérdida de animales (D20 para 4T1, D17 para LL/2). Se determinó el beneficio de supervivencia para el estudio LL/2 (Figura 4B). Los ratones individuales se sacrificaron una vez que alcanzaron el criterio de valoración de finalización (TV > 2000 mm^3). El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la finalización se consideró como su tiempo de supervivencia y se representó en un formato de curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Los ratones restantes en la fecha de finalización del estudio de 21 días se sacrificaron el día 21 después del inicio del tratamiento. Se representa gráficamente la concentración en plasma del compuesto del Ejemplo 235 a las 2 y 12 horas después de la última dosis al final del estudio (Figuras 3B y 4C).

5



II

20

25

Y es CR^Y o N;

en donde no m

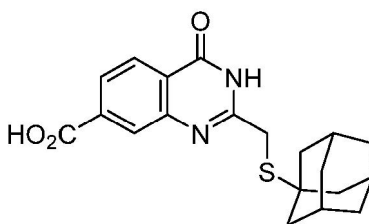
30

35

—

en donde el compuesto es distinto de:





en donde heteroarilo se refiere a una fracción de hidrocarburos monocíclica o policíclica, que tiene uno o más miembros del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno; en donde heterocicloalquilo se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquénico o alquínico como parte de la estructura del anillo, que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo.

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

- a) W es CR^W; X es CR^X; Y es CR^Y; y Z es CR^Z;
- b) W es N; X es CR^X; Y es CR^Y; y Z es CR^Z;
- c) W es CR^W; X es N; Y es CR^Y; y Z es CR^Z;
- d) W es CR^W; X es CR^X; Y es N; y Z es CR^Z; o
- e) W es CR^W; X es CR^X; Y es CR^Y; y Z es N.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- a) el anillo A es un cicloalquilo C₃₋₁₄ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A, en donde el anillo A está unido a la fracción -S- de la Fórmula II a través de un anillo no aromático cuando el anillo A es policíclico;
- b) el Anillo A es cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- c) el anillo A es ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- d) el anillo A es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- e) el Anillo A es un heterocicloalquilo de 4-18 miembros monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A, y en donde el Anillo A está unido a la fracción -S- de la Fórmula II a través de un anillo no aromático cuando el anillo A es policíclico;
- f) el Anillo A es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- g) el anillo A es oxetanilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo o tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- h) el anillo A es oxetanilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- i) el Anillo A es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- j) el Anillo A es piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A;
- k) el Anillo A es tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A; o
- l) el Anillo A es tetrahidropiran-4-ilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^A.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde:

- a) cada R^A se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, Cy¹-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alquénico C₂₋₆, alquínico C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- b) cada R^A se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, NR^{c1}R^{d1} y S(O)₂R^{b1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, Cy¹-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alquénico C₂₋₆, alquínico C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};
- c) cada R^A se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄,

heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, C(O)R^{b1}, C(O)OR^{a1}, y S(O)₂R^{b1}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, C(O)R^{b1} y NR^{c1}C(O)R^{b1};

d) cada R^A se selecciona independientemente de halo, haloalquilo C₁₋₆, OR^{a1}, C(O)NR^{c1}R^{d1} y C(O)OR^{a1}; o

e) R^A es OR^{a1}.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente del mismo en donde R^{a1} es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente del mismo en donde:

a) cada R^W, R^X, R^Y y R^Z se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ de R^W, R^X, R^Y y R^Z está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², Cy²-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, and S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; o

b) cada R^W, R^X, R^Y y R^Z se seleccionan independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, CN, OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2} y NR^{c2}C(O)R^{b2}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ de R^W, R^X, R^Y y R^Z están cada uno opcionalmente sustituidos cada uno con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², Cy²-alquilo C₁₋₄, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}.

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

a) W es CR^W y R^W es distinto de H;

b) W es CR^W y R^W es H;

c) R^W se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo y OR^{a2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con OR^{a2};

d) R^W se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, halo y OR^{a2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con OR^{a2};

e) R^W es halo; o

f) R^W es F.

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

a) X es CR^X y R^X es distinto de H;

b) X es CR^X y R^X es H; o

c) R^X se selecciona de alquilo C₁₋₆, halo y OR^{a2}.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente del mismo en donde:

a) Y es CR^Y y R^Y es distinto de H;

b) Y es CR^Y y R^Y es H;

c) Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

d) R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R^Y están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, y S(O)₂R^{b2};

e) Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, y NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; o

f) Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆ y OR^{a2}.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} y S(O)₂R^{b3}.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde Y es CR^Y y R^Y se selecciona independientemente de NR^{c2}R^{d2} y NR^{c2}C(O)R^{b2}.

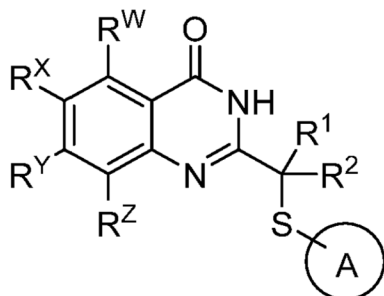
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde R^{c2} y R^{d2} se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄, en donde dichos alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilo C₁₋₄ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, halo, CN, OR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)OR^{a3} y S(O)₂R^{b3}.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde:

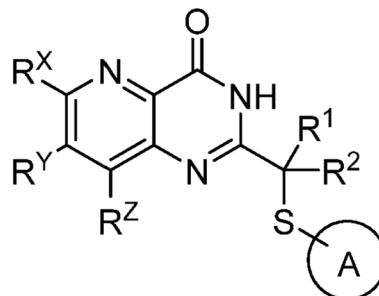
- a) Z es CR^Z y R^Z es distinto de H;
- b) Z es CR^Z y R^Z es H;
- c) Z es CR^Z y R^Z es alquilo C₁₋₆; o
- d) Z es CR^Z y R^Z es alquilo C₁₋₆, halo o CN.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13:

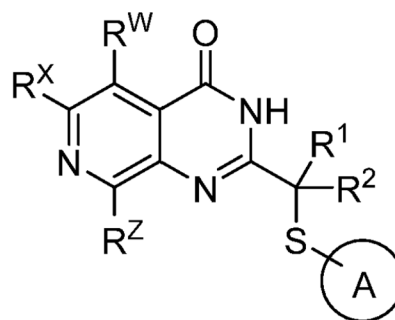
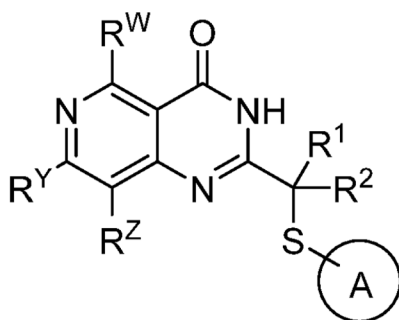
- a) que tiene la Fórmula IIIA, IIIB, IIIC, IIID, o IIIE, en donde R¹ y R² son H:



IIIA

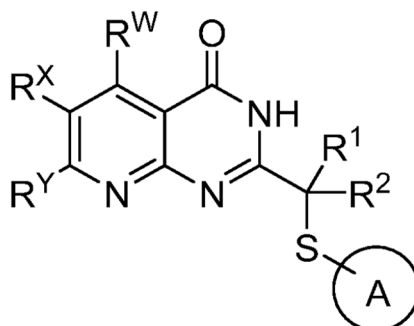


IIIB



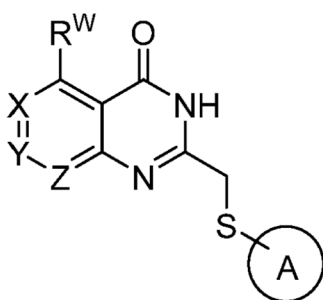
IIIC

IIID

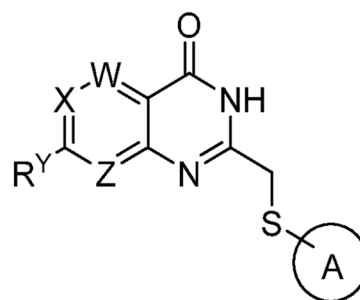


IIIE

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
b) que tiene la Fórmula IVA o IVB:



IVA



IVB

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de:

4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carbonitrilo;
8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
6-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
6-metoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-cloro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-metoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
5-fluoro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-benzil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
7-benzil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
Trifluoroacetato de 8-Metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-Metil-2-((pirrolidin-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
8-Metil-2-(((1-metilpirrolidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
2-(((1-Acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
2-((Azepan-4-iltio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
2-(((4-(Dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
2-(((trans)-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
2-(((cis)-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
2-((Azetidin-3-iltio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
2-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;

- 2-(((cis)-4-Metoxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolina-8-carbonitrilo;
 7-Fenoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-Fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5 7-Metoxi-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-metilpiperidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-Fluoro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-Cloro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona;
 10 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(((trans)-3-(Benziloxi)ciclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-((oxetan-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 15 8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 6-Cloro-8-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7,8-Difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 20 7-Fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-3-Hidroxiciclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-((piperidin-3-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-Aminociclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-Aminociclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 25 5-Fluoro-8-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-3-Aminociclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((4-Aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-Aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-Aminocicloheptil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 30 5-Fluoro-2-(((4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 5-Fluoro-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 5-Fluoro-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona;
 35 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-8-metil-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 40 2-(((trans-4-(Aminometil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((4-(Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-(Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metil quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-(Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metil quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 45 2-(((cis-3-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis)-3-(Dimetilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)-8-metil quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((trans-4-(metilamino)metil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-Amino-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 N-(4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)acetamida;
 50 N-(4-Oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)benzamida;
 N-Metil-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidro quinazolina-7-carboxamida;
 4-Oxo-N-fenil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidro quinazolina-7-carboxamida;
 7-(Fenilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Piridin-3-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 55 7-(Piridin-2-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((4-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((3-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((2-Metoxifenil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Pirazin-2-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 60 7-(Piridin-4-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Pirimidin-5-ilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-Metil-1H-imidazol-2-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((Tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(tiazol-2-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((2-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 65 7-((4-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;

- 7-((5-Metilpiridin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Isoxazol-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-7-(fenilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5 7-(Benziloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 10 2-(((trans-4-Hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclopentilamino)-2-(((trans-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclopentilamino)-2-(((cis-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(fenilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 15 2-(((cis-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans-4-(Hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)-7-(piridin-3-ilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclohexilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Dimetilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Metilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 20 7-Morfolino-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(4-Metilpiperazin-1-il)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-Metilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 25 Isopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((Piridin-4-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((Piridin-2-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Benzilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-Feniletil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 30 2-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclobutilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((Piridin-3-ilmetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclopropilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclohexil(metil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 35 7-[(1-Benzil-3-piperidil)amino]-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona;
 7-(3-Piperidilamino)-2-(tetrahidropiran-4-ilsulfanilmetil)-3H-quinazolin-4-ona;
 7-((1-Benzilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Piperidin-4-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Pirrolidin-3-ilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 40 7-((1-Acetilpiperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-Acetilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-Metilpiperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-Acetilpirrolidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-7-fenoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 45 7-(Ciclohexilamino)-2-(((trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclohexilamino)-2-(((cis-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 N-(4-((4-((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida;
 2-(((1-(4-(Dimetilamino)benzil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 50 4-((4-((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo;
 2-(((1-((1H-Pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-((1-metil-1H-indazol-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-((1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 55 8-Metil-2-(((1-((3-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-fenetilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 N-(3-((4-((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida;
 60 2-(((1-((1H-Pirrol[3,2-c]piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-((1-Benzil-1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-((1-Benzil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(2-((4-((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)metil)fenoxi)acetonitrilo;
 65 8-Metil-2-(((1-((2-oxoindolin-6-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;

2-(((1-((5-Metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-2-(((1-(2,3-Dihidroxiopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 (R)-2-(((1-(2,3-Dihidroxiopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 5 (S)-8-Metil-2-(((1-(pirrolidin-2-il)metil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-(2-Aminoetil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 N-(2-(4-(((8-Metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)etil)picolinamida;
 2-(((1-(3-Aminopropil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 10 2-(((1-Glicil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-(3-Aminopropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 (R)-1-(4-Amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxopentil)guanidina;
 (S)-1-(4-Amino-5-(4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-5-oxo-pentil)guanidina;
 15 2-(((1-(L-Lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((1-(D-Lisil)piperidin-4-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-(3-(piridin-2-il)propanoil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-Metil-2-(((1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 20 7-(Ciclopentilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(Ciclobutilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 N-(((trans)-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)metil)acetamida;
 7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1R,4R)-4-(hidroximetil)ciclohexil)tio)-metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 25 2-(((trans)-4-(2-aminoetil)ciclohexil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((3-(aminometil)ciclobutil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((trans)-3-(2-aminoetil)ciclopentil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-quinazolin-4(3H)-ona;
 30 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 (S)-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;
 2-(azepan-4-iltio)metil)-7-(ciclopentilamino)quinazolin-4(3H)-ona;
 35 2-(((3-(aminometil)ciclopentil)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 7-(3-metilisoxazol-5-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-(metilsulfonil)azetid-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 40 (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentiloxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 8-metil-2-((oxepan-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-5-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona; and (R)-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-
 45 2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona;

b)

7-isobutil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 50 7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
cis-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida;
trans-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida;
 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona ;
 7-(ciclopentilamino)-5-metoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 55 4-(((7-(ciclopentilamino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidina-1-carboxilato de metilo;
 2-(((trans)-4-(((8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 60 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-((ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 65 Ácido *cis*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico;

- Ácido *trans*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxílico;
trans-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida;
 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida;
 5 2-(((*Cis*-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-3-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-4-fluoropirrolidin-3-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-(hidroximetil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-(fluorometil)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 10 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-2-(trifluorometil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4(3H)-ona;
 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-metoxi-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 15 7-((2,2-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((*trans*-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((*cis*-4-morfolinociclohexil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 20 5-fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilmetoxi)-5-metil-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 (R)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 25 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*trans*-6-fluoroazepan-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((*cis*-6-fluoroazepan-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((*cis*)-6-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-3-il)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((*trans*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((*cis*-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 30 6-fluoro-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclohexilamino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclohexilamino)-5-fluoro-2-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 35 (R)-5-fluoro-7-((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilamino)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((2-ciclopentiletil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-cloro-7-(ciclopentilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 40 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 45 2-(((*cis*-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-2-il)tio)metil)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclobutilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(2,2-difluoropropil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 50 7-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((3,3-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 (R)-2-(((1-acetilpiperidin-4-il)tio)metil)-7-(((1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 55 7-(ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1-(1,1-dioxidotietan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-2-(((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 60 7-(ciclopropilmetoxi)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((2-morfolinoetil)amino)-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 65 7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;

- 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 2-(4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)-N-metilacetamida;
 7-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-5-metil-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5 2-(4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)piperidin-1-il)acetonitrilo;
 2-(*trans*-4-(((7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
 5-fluoro-7-(((2-morfolinoetil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-((piperidin-4-iltio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 10 7-(ciclohexilamino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclopropilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-6-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilmetoxi)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 15 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-(2,2-difluoropropil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 20 7-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((ciclobutilmetil)amino)-6-fluoro-2-(((*cis*-3-fluoropiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilmetoxi)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 25 5-fluoro-7-((*trans*-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-isobutoxi-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-2-(((1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilmetoxi)-2-(((2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclobutilmetoxi)-2-((ciclohexiltio)metil)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 30 2-((ciclohexiltio)metil)-7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona;
trans-4-(((7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexano-1-carboxamida;
 7-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5,6-difluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilmetoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 35 7-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluoroquinazolin-4(3H)-ona;
 7-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-
 40 4(3H)-ona; y
 5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-
 4(3H)-ona; o
- c)
- 45 (R)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 (S)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 50 (R)-5, 6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((*trans*-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-(((*trans*-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 55 5-fluoro-7-(((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-
 ona;
 5-fluoro-7-(((3*R*, 4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-
 ona;
 5,6-difluoro-7-(((*cis*-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 60 N-((*cis*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
 N-((*trans*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
 7-((*cis*)-3-etoxiciclobutil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((*cis*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 65 2-(((*trans*)-4-(aminometil)-4-fluorociclohexil)tio)metil)-7-(ciclobutilmetoxi)-5-fluoroquinazolin-4(3H)-ona;

- 5-fluoro-7-(((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3*H*)-ona
- 5 7-((ciclopropilmetil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5,6-difluoro-7-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-((ciclobutilmetil)amino)-2-(((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)tio)metil)-5,6-difluoroquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((*trans*)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((*cis*)-2-fluorociclopentil)amino)-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metilquinazolin-4(3*H*)-ona;
- 10 5-fluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(oxetan-3-ilmetoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-((2,2-difluorociclohexil)amino)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5,6-difluoro-7-(((*trans*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 15 5,6-difluoro-7-(((*cis*)-4-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- (*R*)-5,6-difluoro-7-((tetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-(((*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)amino)-5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 20 7-((2,2-difluorociclopentil)amino)-5-fluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-cloro-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 25 5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-((3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)amino)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-((5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-2-(((*trans*)-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-2-(((*cis*)-4-metoxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 30 5-fluoro-2-(((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((*cis*)-2-idroxiciclopentil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- (*trans*)-4-((5,6-difluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo;
- (*cis*)-4-((5,6-difluoro-4-oxo-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo;
- 35 5,6-difluoro-7-(((*trans*)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((*cis*)-3-metoxiciclobutil)amino)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-metil-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-2-(((*cis*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 40 2-(((4,4-difluorociclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-((1-acetilpirrolidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-(2-ciclohexiletil)-5-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 7-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)tio)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 45 5-fluoro-7-(((*cis*)-4-fluoropirrolidin-3-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((*cis*)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-2-(((*cis*)-4-idroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5,6-difluoro-2-(((*cis*)-4-idroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-(((*cis*)-3-metoxiciclobutil)amino)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-2-(((*trans*)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 50 5-bromo-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((*trans*)-4-metoxiciclohexil)amino)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- N-((*trans*)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)propionamida;
- 5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-(((*cis*)-4-metoxiciclohexil)amino)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- N-(4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)-1-metilciclohexil)acetamida;
- 55 5,6-difluoro-2-(((*trans*)-4-idroxiciclohexil)tio)metil)-7-((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-2-(((*trans*)-3-idroxiciclobutil)tio)metil)-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 4-oxo-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)-7-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3,4-dihidroquinazolina-5-carbonitrilo;
- 5,6-difluoro-7-(neopentilamino)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 5-fluoro-7-(((*cis*)-3-idroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- 60 5-fluoro-7-(((*trans*)-3-idroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- N-((*cis*)-3-((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclobutil)acetamida;
- 5-fluoro-7-(((*cis*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3*H*)-ona;
- N-((*trans*)-4-(((5,6-difluoro-7-(((*cis*)-3-metoxiciclobutil)amino)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
- 65

7-((1-(ciclopropanecarbonil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 N-((trans)-4-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahydrofuran-3-il)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
 5 N-((trans)-4-(((7-(ciclobutilamino)-5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida;
 N-((trans)-3-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclobutil)acetamida;
 7-(1-ciclopentiletoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona;
 10 N-((trans)-4-(((7-(ciclopropilmetoxi)-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)ciclopropanecarboxamida;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((1-propionilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 15 5,6-difluoro-7-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-acetilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(((cis)-3-(trifluorometoxi)ciclobutil)amino)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-amino-5,6-difluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopropilmetoxi)-2-(((trans)-4-(dimetilamino)ciclohexil)tio)metil)-5-fluoro-7,8-dihidroquinazolin-4(3H)-ona;
 20 5-fluoro-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)tio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-7-((2-metoxi-2-metilpropil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-7-(((cis)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 25 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((cis)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 4-(((5-fluoro-4-oxo-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-3,4-dihidroquinazolin-7-il)oxi)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo;
 5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 30 7-(ciclopentilamino)-5-fluoro-2-(((cis)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-(neopentiloxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((trans)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 35 5-fluoro-7-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-2-(((cis)-4-(trifluorometoxi)ciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-5,6-difluoro-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-7-(metilamino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)-7-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)quinazolin-4(3H)-ona;
 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 40 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-cloro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5-fluoro-7-((1-(2-metoxiacetil)piperidin-4-il)metoxi)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 5,6-difluoro-7-(((trans)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona;
 N-((trans)-4-(((5-fluoro-4-oxo-7-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metil)tio)ciclohexil)acetamida; and
 45 7-((3,3-difluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-piran-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona.

16. El compuesto de la reivindicación 1, que es 7-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-5-fluoro-2-(((tetrahydro-2H-pirano-4-il)tio)metil)quinazolin-4(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente con necesidad de tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho cáncer es mieloma múltiple, DLBCL, carcinoma hepatocelular, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de mama, glioma, linfoma folicular, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon o melanoma.

20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente con necesidad de tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 21. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 20 en donde dicha enfermedad inflamatoria es enfermedades inflamatorias del intestino, artritis inflamatoria, enfermedad inflamatoria desmielinizante, psoriasis, sepsis alérgica y asmática, enfermedad alérgica de las vías respiratorias y lupus.
- 10 22. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha enfermedad alérgica de las vías respiratorias es asma.

Figura 1.

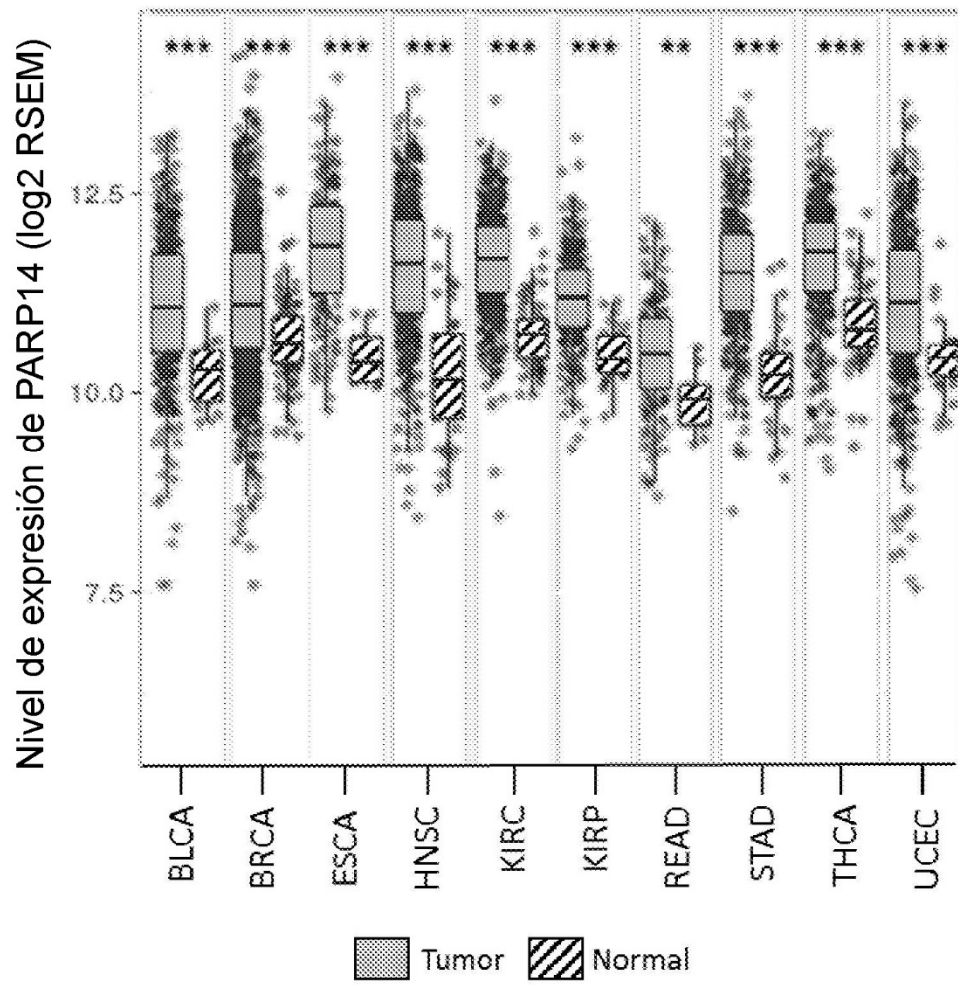


Fig. 2A

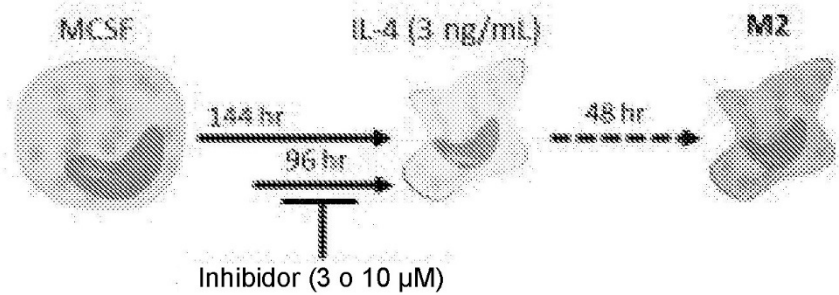


Fig. 2B

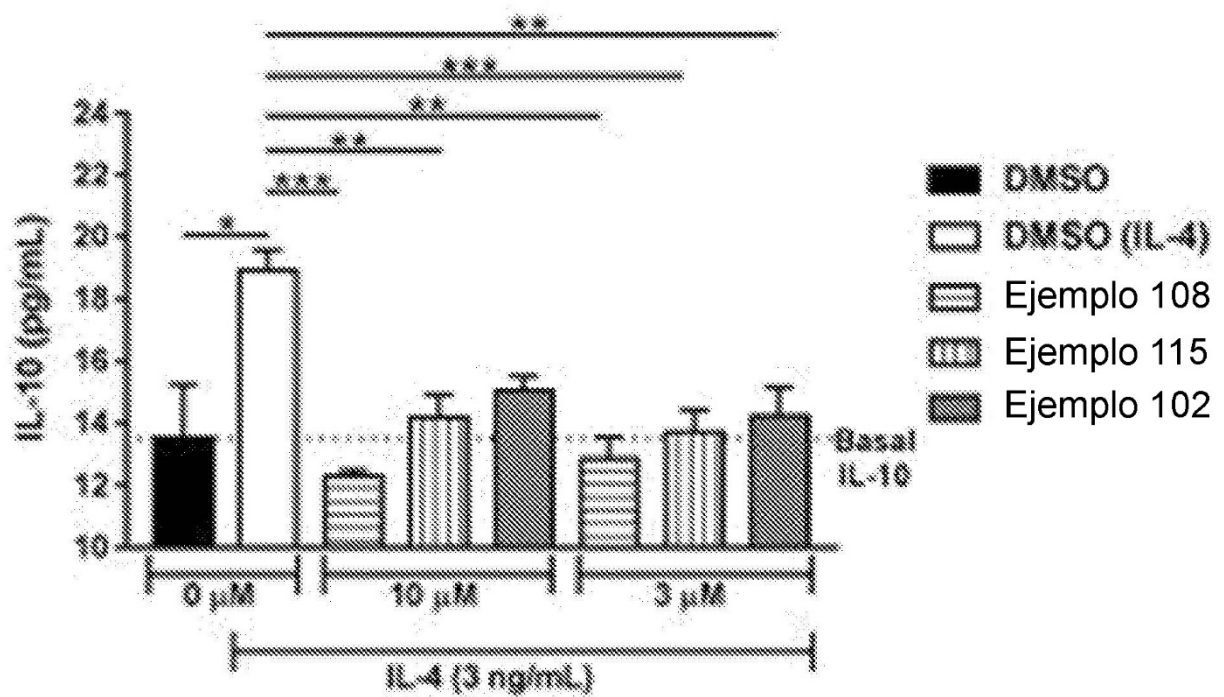


Fig. 3A

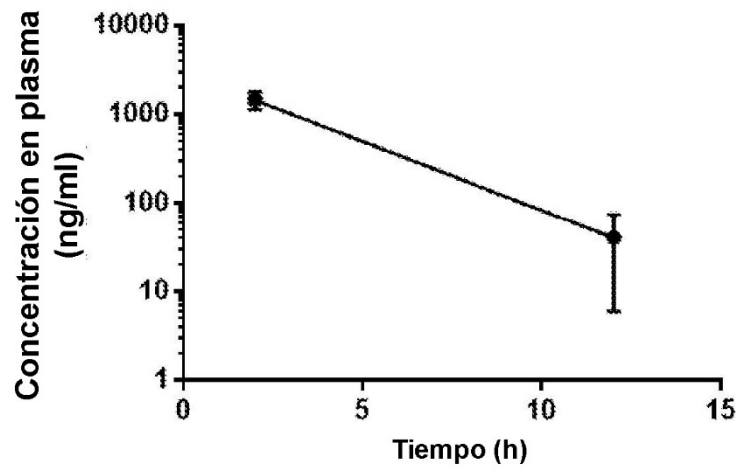
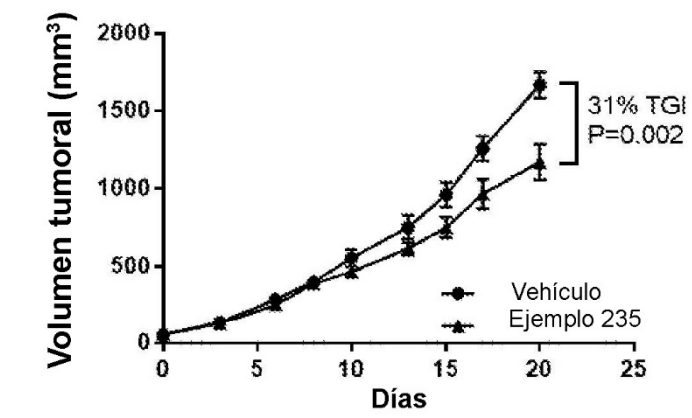


Fig. 3B

Fig. 4A

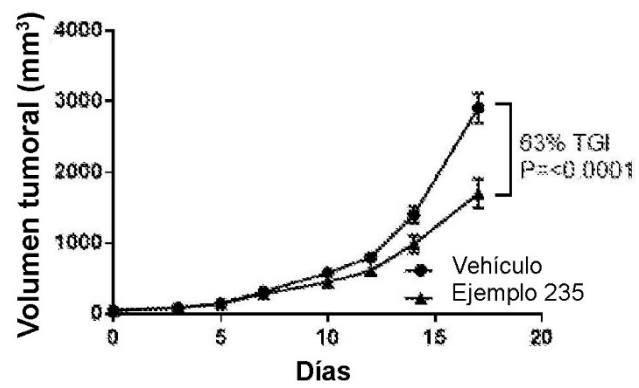


Fig. 4B

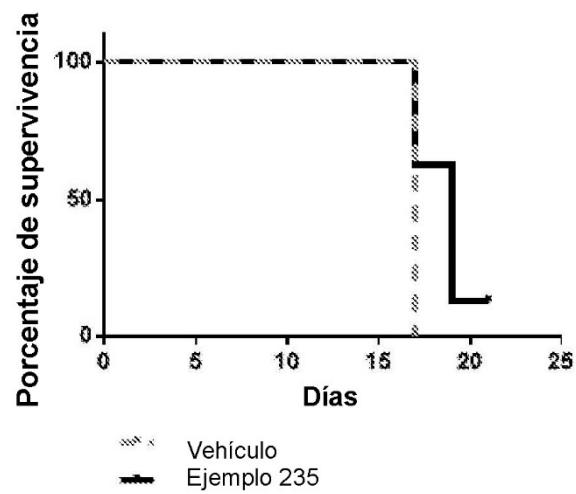


Fig. 4C

